

**Os Ensaios Clínicos e a sua
Regulamentação no Contexto Europeu
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária**

(versão final após defesa)

Ana Cristina Freire Menezes e Pereira

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Nuno Miguel Neves Elvas Silva
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves

Abril de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Ana Cristina Freire Menezes e Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 31107 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 16 /04 /2024

Ana Cristina Freire Menezes e Pereira

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

À Matilde e ao Duarte

Que consigam, com a devida distância, reconhecer estes anos das nossas vidas como um exemplo de resiliência.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Nuno Silva, por ter aceitado este desafio e pelo entusiasmo com que me convenceu do interesse, da importância e do gosto pelo tema desenvolvido,

ao Professor Doutor Gilberto Alves, pela total disponibilidade, apoio e rigor,

às Doutoradas Susana Carvalho e Ana Bárto, pelo exemplo de profissionalismo, integridade e humanidade com que exercem a sua atividade e orientaram os meus estágios,

aos colegas que, ao longo desta aventura bipartida no tempo e no lugar, contribuíram para reduzir as distâncias geográficas, geracionais e académicas,

aos amigos que não me deixaram desistir e me dedicaram as palavras certas no exato momento,

ao meu irmão e aos meus sogros que, na sua forma mais discreta, me convenceram que estava no caminho certo,

aos meus tios que nas suas preocupações e conforto, representaram para mim a visão do meu pai,

à minha mãe que voltou a dar-me colo ao partilhar o peso do medo em relação ao futuro,

aos meus filhos pela vossa empatia, compreensão, palavras de alento, beijos e abraços,

mas, sobretudo,

a ti Paulo, meu pilar, sem o qual teria ruído! Eu, tanto, tudo.

Muito obrigada

Resumo

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito da Unidade Curricular Estágio e retrata as atividades desenvolvidas para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. Está organizado em 3 capítulos, consoante as áreas realizadas.

O capítulo 1, relativo à componente de investigação, é uma monografia com o título “Os Ensaio Clínicos e a sua Regulamentação no Contexto Europeu”. Pretende evidenciar o papel fundamental dos ensaios clínicos na disponibilização de novos medicamentos no mercado, bem como a sua necessária regulamentação. Os ensaios clínicos correspondem à parcela mais longa e dispendiosa do processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos e, por isso, são necessariamente bem planeados obedecendo ao cumprimento de requisitos científicos e éticos devidamente regulamentados. Estes requisitos foram implementados após uma longa discussão a nível global, à medida que a sociedade foi sendo confrontada com a revelação de factos chocantes, como as experiências conduzidas em humanos dos campos de concentração nazis, ou tragédias associadas ao uso de medicamentos como o famoso caso da talidomida. Se as primeiras resultaram no estabelecimento de princípios éticos, as segundas tornaram evidente a necessidade de incorporar ensaios clínicos bem planeados antes da introdução de novos medicamentos no mercado. Tendo em conta o impacto que os novos medicamentos têm na saúde pública e na economia das diferentes instituições, a aposta nesta área de investigação e desenvolvimento, revela-se bastante vantajosa. Na última década e meia, observou-se uma tendência de diminuição do número de ensaios conduzidos na Europa e identificaram-se na diretiva vigente motivos para a falta de pedidos por parte dos promotores. A diretiva foi assim revogada por um regulamento que visa atrair os promotores, com base na simplificação, harmonização e transparência de todo o processo de avaliação, aprovação e condução de ensaios clínicos em humanos.

O capítulo 2, descreve a experiência de estágio em Farmácia Hospitalar, numa perspetiva maioritariamente observacional. Foi desenvolvido nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela Viseu e permitiu-me compreender a organização dos Serviços Farmacêuticos nos seus diversos setores nomeadamente gestão e aprovisionamento; receção de encomendas e armazenamento; distribuição; ambulatório; farmacotecnia; unidade centralizada de preparação de citotóxicos; ensaios clínicos e informação sobre medicamentos. Ao longo do capítulo, pretendo evidenciar como esta divisão é essencial para proporcionar ao doente do hospital, seja internado, em ambulatório, em hospital de

dia ou na urgência, a melhor resposta terapêutica. Destaco como características fundamentais do farmacêutico hospitalar, a necessária aprendizagem contínua e uma boa relação com o clínico e restantes profissionais de saúde, para da melhor forma corresponder às exigências de cada setor.

O capítulo 3, diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária que é a atividade mais visível do farmacêutico. Também por isso, foi a vertente mais desafiante, devido ao necessário contacto com os utentes da farmácia. Este relatório pretende evidenciar como é essencial compreender a organização da farmácia e os critérios de seleção dos produtos disponibilizados, de forma a assegurar a melhor resposta à comunidade em que a farmácia se insere. Esta resposta engloba o atendimento de utentes, com ou sem prescrição médica, que implicam sempre, por parte do farmacêutico, um atendimento responsável, informado, promovendo o uso racional do medicamento, no cumprimento dos deveres de farmacovigilância e assente nos princípios e normas de conduta do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Destaco como características fundamentais do farmacêutico comunitário, a empatia com o utente, espírito de equipa e vontade de aprender.

Palavras-chave

Ensaio clínico; diretiva europeia; regulamento europeu; boas práticas clínicas; fase pré-clínica; fase clínica; ética; farmácia hospitalar; farmácia comunitária.

Abstract

This work was developed within the scope of the Curricular Unit Internship and depicts the activities carried out to obtain the master's degree in Pharmaceutical Sciences. It is organized into 3 chapters, corresponding to the areas undertaken.

Chapter 1, concerning the research component, is a monograph titled "Clinical Trials and their Regulation in the European Context." It aims to highlight the crucial role of clinical trials in bringing new drugs to the market, as well as the necessary regulations governing them. Clinical trials represent the longest and most expensive part of the research and development process for new drugs and, therefore, they are meticulously planned to adhere to scientifically and ethically regulated requirements. These requirements were implemented after extensive global discussions, as society was confronted with shocking revelations such as the human experiments conducted in Nazi concentration camps or tragedies associated with the use of drugs, such as the infamous case of thalidomide. While the former led to the establishment of ethical principles, the latter made it evident that well-planned clinical trials were necessary before introducing new drugs to the market. Considering the impact that new drugs have on public health and the economy of various institutions, investing in this area of research and development proves to be highly advantageous. In the last decade and a half, there has been a trend of decreasing the number of trials conducted in Europe, and reasons for the lack of requests from promoters were identified in the existing directive. Consequently, the directive was revoked and replaced by a regulation aimed at attracting promoters through the simplification, harmonization, and transparency of the entire evaluation, approval, and conduction process for clinical trials in humans.

Chapter 2 describes the internship experience in hospital pharmacy, primarily from an observational perspective. It was carried out in the Pharmaceutical Services of the Tondela Viseu Hospital Center and allowed me to understand the organization of Pharmaceutical Services in various sectors, including management and procurement, order reception and storage, distribution, outpatient care, pharmaceutical technology, centralized unit for cytotoxic preparation, clinical trials, and drug information. Throughout the chapter, I aim to highlight how this division is essential to provide the best therapeutic response to inpatients, outpatients, day hospital patients, or those in emergencies. I emphasize continuous learning and a good relationship with clinicians as

fundamental characteristics of the hospital pharmacist to effectively meet the demands of each sector.

Chapter 3 concerns the internship in community pharmacy, which is the most visible activity of the pharmacist. For this reason, it was also the most challenging aspect due to the necessary interaction with pharmacy users. This report aims to highlight how crucial it is to understand the organization of the pharmacy and the criteria for selecting available products to ensure the best response to the community in which the pharmacy operates. This response involves serving users with or without a medical prescription, which always requires responsible and informed service from the pharmacist, promoting the rational use of medication in compliance with pharmacovigilance duties and based on the principles and norms of conduct outlined in the code of ethics of the Order of Pharmacists. I emphasize empathy with the user, team spirit, and a willingness to learn as fundamental characteristics of the community pharmacist.

Keywords

Clinical trials;European directive;European regulation;good clinical practice;pre-clinical phase;clinical phase;ethics;hospital pharmacy;community pharmacy.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xi
Keywords	xii
Índice	xiii
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Acrónimos	xxiii

Capítulo 1 – Os Ensaio Clínicos e a sua Regulamentação no Contexto Europeu

1 – Introdução	1
2 – Objetivos	3
3 – Ensaio Clínicos no Desenvolvimento de Medicamentos	3
3.1 – Fase Pré-clínica	5
3.1.1 – Estudos Farmacológicos	6
3.1.2 – Estudos Farmacocinéticos	6
3.1.3 – Estudos Toxicológicos	7
3.1.4 – Estudos de Primeira Vez em Humanos	8
3.2 – Fase Clínica	10
3.2.1 – Fase I (Estudos de farmacologia humana)	11
3.2.2 – Fase II (Estudos exploratórios de segurança e eficácia)	13
3.2.3 – Fase III (Estudos confirmatórios de segurança e eficácia)	14
3.2.4 – Fase IV (Estudos pós-aprovação)	16

3.2.5 – Desenvolvimento Adicional	17
4 – Impacto dos Ensaio s Clínicos	17
4.1 – Áreas Terapêuticas Relevantes	18
4.2 – Consequências Económicas	20
5 – Regulamentação dos Ensaio s Clínicos ao longo dos tempos	23
5.1 – Código de Nuremberga	23
5.2 – Declaração de Helsínquia	25
5.3 – Princípios Éticos e Ensaio s Clínicos	27
5.4 – Legislação relativa aos medicamentos	28
5.5 – Harmonização global	29
5.6 – Legislação europeia	31
6 – Diretiva 2001/20/CE <i>versus</i> Regulamento (UE) n.º 536/2014	32
6.1 – Novas definições	33
6.2 – Sistema de Informação de Ensaio s Clínicos	35
6.3 – Apresentação, avaliação e autorização de ensaio s clínicos	36
6.4 – Informação disponível no CTIS	40
6.5 – Outros requisitos	41
7 – Regulamento (UE) n.º 536/2014: expectativas, desafios, impacto	43
7.1 – Promotores	44
7.2 – Agências Regulamentares / Estados Membros	45
7.3 – Sujeitos do ensaio	46
8 – Conclusão	47
9 – Bibliografia	49

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1 – Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela Viseu	53
2 – Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (2-03-2023 a 21-03-2023)	55
2.1 – Organização e funcionamento da Unidade	55
2.2 – Sistema Modular de Salas Limpas da UCPC	57

3 – Ensaio Clínicos (21-03-2023 e 11-04-23)	59
4 – Ambulatório (22-03-2023 a 10-04-2023)	61
5 – Distribuição (11-04-23 a 17-04-23)	63
5.1 – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	63
5.2 – Distribuição Tradicional	65
5.2.1 – Reposição de níveis	65
5.2.2 – Pedidos extraordinários	66
5.3 – Distribuição com circuitos especiais (22-03-2023 a 17-04-2023)	66
5.3.1 – Hemoderivados	66
5.3.2 – Estupefacientes e psicotrópicos	67
5.3.3 – Antibióticos	68
6 – Farmacotecnia (17-04-2023 a 20-04-2023)	69
7 – Gestão e Aprovisionamento (20-04-2023)	71
8 – Receção de Encomendas e Armazenamento (21-04-2023)	72
9 – Comissões (24-04-2023)	73
9.1 – Comissão de Farmácia e Terapêutica	74
9.2 – Comissão de Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos	75
9.3 – Comissão de Ética para a Saúde	76
10 – Outras Atividades em Farmácia Hospitalar	77
10.1 – Informação de medicamentos	77
10.1.1 – Interações medicamentosas	78
10.1.2 – Apresentação e parametrização de protocolos de quimioterapia	78
10.2 – Formação	78
10.2.1 – Unidade Nacional de Compounding Fresenius Kabi	79
10.2.2 – Teclistamab: um novo anticorpo monoclonal no tratamento do mieloma múltiplo	80
10.3 – Farmacovigilância	80
10.4 – Medicamentos de terapia avançada	81
11 – Conclusão	82
12 – Bibliografia	83

Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1 – A Farmácia Comunitária	85
2 – A Farmácia Gama	86
2.1 – Espaço exterior	87
2.2 – Espaço Interior	88
2.2.1 – Sala de atendimento ao público	88
2.2.2 – Back-office	89
2.3 – Recursos Humanos	89
2.4 – Equipamentos gerais e específicos da farmácia	90
2.5 – Informação e Documentação Científica	91
2.6 – Aplicação informática	92
2.7 – Sistema de Gestão e Qualidade	93
2.8 – Horário de funcionamento	93
3 – Medicamentos e outros produtos de saúde	94
3.1 – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	95
3.2 – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	95
3.3 – Medicamentos manipulados	97
3.4 – Outros Produtos de Saúde	97
4 – Aprovisionamento, Armazenamento e Gestão de existências	99
4.1 - Aquisição dos diferentes medicamentos e produtos	99
4.2 - Seleção de fornecedores	101
4.3 – Receção e conferência	101
4.4 – Armazenamento	102
4.5 – Controlo de stocks e prazos de validade	103
4.6 – Devolução	104
5 – Interação Farmacêutico-Utente	104
5.1 – Dispensa com prescrição médica	105
5.1.1 – Prescrição por via eletrónica desmaterializada	106

5.1.2 – Prescrição por via eletrônica materializada	107
5.1.3 – Prescrição por via manual	107
5.1.4 – Medicamentos	108
5.1.5 – Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	109
5.1.6 – Medicamentos manipulados	110
5.1.7 – Outros produtos de saúde	111
5.1.8 – Verificação final	112
5.1.9 – Regimes de participação	112
5.2 – Atendimento sem prescrição médica	113
5.2.1 – MNSRM	113
5.2.2 – Outros produtos de saúde	114
5.2.2.1 – Produtos de dermocosmética e higiene	115
5.2.2.2 – Produtos dietéticos para alimentação especial	115
5.2.2.3 – Produtos dietéticos infantis	115
5.2.2.4 – Fitoterapêuticos	116
5.2.2.5 – Suplementos nutricionais	116
5.2.2.6 – Medicamentos de uso veterinário	116
5.2.2.7 – Medicamentos homeopáticos	116
5.2.2.8 – Dispositivos médicos	117
5.3 – Prestação de outros serviços de saúde	117
5.4 – Recolha de medicamentos e outros produtos fora de uso	118
5.5 – Medicamentos em Proximidade	119
6 – Processamento de receituário e faturação	120
7 – Conclusão	121
8 - Bibliografia	125
Anexo I	129
Anexo II	131
Anexo III	135

Lista de Figuras

Capítulo 1 – Os Ensaio Clínicos e a sua Regulamentação no Contexto Europeu

Figura 1 - Número de moléculas estudadas nas diferentes fases do longo processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos.

Figura 2 - Fases do desenvolvimento clínico de um novo medicamento.

Figura 3 - Principais áreas terapêuticas em ensaios clínicos.

Figura 4 - Principais causas de mortalidade nos países da UE, 2019 (ou ano mais próximo).

Figura 5 - Top 5 das áreas terapêuticas de EC após oncologia.

Figura 6 - Alocação de investimentos em I&D por função (%).

Figura 7 - Distribuição mundial de EC (%) durante a última década.

Figura 8 - Imagem do Julgamento dos Médicos (1948/49) nos Julgamentos de Nuremberga.

Figura 9 - Prazos para validação, avaliação e aprovação da parte I de um ensaio clínico ao abrigo do CTR.

Figura 10 - Esquema representativo do processo de avaliação, aprovação coordenado de um ensaio clínico.

Lista de Tabelas

Capítulo 1 – Os Ensaio s Clínicos e a sua Regulamentação no Contexto Europeu

Tabela 1 - Estudos de farmacologia humana (fase I do desenvolvimento): objetivos e exemplos.

Tabela 2 - Estudos exploratórios de segurança e eficácia (fase II do desenvolvimento): objetivos e exemplos.

Tabela 3 - Estudos confirmatórios de segurança e eficácia (fase III do desenvolvimento): objetivos e exemplos.

Tabela 4 - Estudos pós-aprovação (fase IV do desenvolvimento): objetivos e exemplos.

Lista de Acrónimos

$t_{1/2}$	Tempo de semi-vida de eliminação
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMM	Associação Médica Mundial
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
APCER	Associação Portuguesa de Certificação
AR	Agências Regulamentares
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical (Code)</i>
ATD	<i>Anticipated therapeutic dose range</i> (Intervalo de doses terapêuticas antecipadas)
AUC	<i>Area under concentration-time curve</i> (Área sob a curva da concentração plasmática <i>versus</i> tempo)
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCIRA	Comissão de Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos
CE	Comissão Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFALH	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGD	Caixa Geral de Depósitos
CHTV	Centro Hospitalar Tondela Viseu
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
C _{max}	Concentração máxima observada no plasma
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNPEN	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
Col – HDL	Colesterol em Lipoproteínas de Alta Densidade
Col – LDL	Colesterol em Lipoproteínas de Baixa Densidade
CTD	<i>Clinical Trials Directive</i> (Diretiva relativa à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano)
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i> (Sistema de Informação de Ensaios Clínicos)
CTR	<i>Clinical Trials Regulation</i> (Regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano)
CTT	Correios de Portugal
DCI	Designação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DT	Diretor técnico
EC	Ensaio(s) Clínico(s) em humanos
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EM	Estado(s)-Membro(s)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia do Medicamento)

EMC	Estado(s)-Membro(s) em causa
EMR	Estado(s)-Membro(s) relator
EPI	Equipamento de Proteção individual
EUA	Estados Unidos da América
FDS	Fast Dispensing System
FG	Farmácia Gama
FGP	Formulário Galénico Português
FIH	<i>First-in-Human</i> (Estudos de “Primeira-vez em Humanos”)
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> (guideline de Boas Práticas Clínicas)
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i> (Detenção Altamente Eficaz de Partículas)
I&D	Investigação e Desenvolvimento
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMP	<i>Investigational Medicinal Product</i> (medicamento experimental)
INE	Instituto Nacional de Estatística
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MABEL	<i>Minimal Anticipated Biological Effect Level</i> (Nível mínimo antecipado de efeitos biológicos)
MAD	<i>Multiple Ascending Doses</i> (Dose múltipla ascendente)
MNSRM – EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> (Dose máxima tolerada)
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i> (Nível sem efeitos adversos observáveis)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	<i>Pharmacologically Active Dose</i> (Dose farmacologicamente ativa)
PD	<i>Pharmacodynamic</i> (Farmacodinâmica)
PK	<i>Pharmacokinetic</i> (Farmacocinética)
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das características do medicamento
RJFO	Regime Jurídico das Farmácias de Oficina
SAD	<i>Single Ascending Dose</i> (Dose única ascendente)
SAL	Serviço de Aprovisionamento e Logística
SAMS	Quadros Serviço de Assistência Médico-Social
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão e Qualidade
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico(s) Superior(es) de Diagnóstico e Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Cytotóxicos
UE	União Europeia

Todas as imagens irão desaparecer.

[...]

o homem sem braços numa rua de Pádua, no verão de 1990, com as mãos presas aos ombros, trazendo imediatamente à memória a lembrança da talidomida, receita às grávidas contra as náuseas trinta anos antes e ao mesmo tempo a anedota que se contava logo a seguir: uma futura mamã está a tricotar um enxoval e a engolir volta não volta a talidomida, mais uma volta, mais um comprimido. Uma amiga horrorizada diz-lhe, e tu não sabes que o teu bebé corre o risco de nascer sem braços, e ela responde, sei muito bem, mas também nem sei tricotar as mangas

em “Os Anos”, 2008, Annie Ernaux (Prémio Nobel da Literatura 2022)

Capítulo 1 – Os Ensaio Clínicos e a sua Regulamentação no Contexto Europeu

1 – Introdução

Muitos séculos se passaram desde a época em que os medicamentos eram exclusivamente de origem natural, e sua utilização decorria da observação dos seus efeitos em sistemas biológicos (humanos ou animais) após uma dose inicial, muitas vezes acidental. A lógica por trás desses efeitos, benéficos ou fatais, era elucidada pelo conceito grego "pharmakon" que tanto significa remédio como veneno. Exemplos da aplicação de tal "pharmakon" incluem o uso de cogumelos (contendo os alcaloides atropina e escopolamina) por envenenadores profissionais, a *beladona* (bela senhora) para dilatar as pupilas, a erva chinesa *ma huang* (contendo efedrina) como um estimulante circulatório, extratos de plantas da América do Sul para revestir flechas para caçar animais, o suco de papoila contendo morfina (do grego Morpheus, o deus dos sonhos) para alívio da dor ou a apreciação generalizada do café (caféina) após observado o comportamento de cabras que brincavam durante a noite após comer as bagas da planta (1).

A procura de novos efeitos, principalmente benéficos ou terapêuticos, esteve sempre ligada à experimentação de novas substâncias. A aceitação ou rejeição dessas substâncias é geralmente determinada pelos resultados obtidos através de sua administração.

Atualmente, todos os medicamentos disponíveis no mercado passam por um rigoroso processo de aprovação pelas agências regulamentares (AR).

Para obter uma autorização de introdução no mercado (AIM) para um novo medicamento, o seu pedido deve incluir informações relativas (2):

- ✓ ao grupo de doentes que o medicamento se propõe tratar e se existe uma necessidade médica não satisfeita abordada pelo medicamento;
- ✓ ao mecanismo de ação da substância medicamentosa, conforme investigado em estudos laboratoriais;
- ✓ à qualidade do medicamento, incluindo as propriedades químicas e físicas da substância medicamentosa e do medicamento final, tais como a pureza e a estabilidade;
- ✓ à farmacocinética e farmacodinâmica da substância medicamentosa;
- ✓ aos benefícios observados no grupo de doentes para o qual o medicamento está indicado;
- ✓ aos efeitos adversos observados relacionados com o tratamento em doentes, incluindo em populações especiais, tais como doentes com compromisso renal e hepático, idosos e crianças;
- ✓ à forma como os riscos serão geridos e monitorizados após a autorização do medicamento;
- ✓ às informações que se pretende recolher dos estudos de acompanhamento após a autorização.

Durante o processo de investigação e desenvolvimento (I&D) de novas moléculas, a informação que caracteriza a utilização do medicamento em seres humanos deriva de ensaios clínicos dedicados e controlados. Estes ensaios são essenciais para confirmar a segurança e eficácia de novas moléculas e são altamente regulados pelas AR. Nesse sentido, o planeamento e a condução dos ensaios clínicos (EC) baseiam-se em princípios científicos e éticos bem estabelecidos e obedecem ao cumprimento de várias diretrizes.

Toda a informação descrita é compilada e organizada em módulos (qualidade, não clínica e clínica), cumprindo com os requisitos internacionais para testes laboratoriais, fabrico e ensaios clínicos (2).

2 – Objetivos

Esta monografia é dedicada à análise de diretrizes, diretivas e regulamentos, aplicáveis no planeamento e condução de ensaios clínicos no âmbito europeu. A monografia tem como objetivo:

- ✓ descrever como os ensaios clínicos são planeados e conduzidos de forma a garantir a segurança dos participantes, bem como a avaliação da eficácia de novas moléculas ([secção 3](#));
- ✓ realçar a importância de ensaios clínicos bem planeados, avaliando o seu impacto na saúde pública e na economia global das instituições ([secção 4](#));
- ✓ compreender como a necessária regulamentação dos ensaios clínicos se tornou evidente ao longo do tempo ([secção 5](#));
- ✓ apresentar o novo regulamento europeu relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano ([secção 6](#));
- ✓ analisar as diferenças, expectativas e incertezas associadas com a implementação do regulamento ([secção 7](#)).

Esta monografia baseia-se em publicações científicas relevantes, selecionadas após uma pesquisa cuidadosa utilizando palavras-chave pertinentes na base de dados Pubmed e na internet.

3 – Ensaios Clínicos no Desenvolvimento de Medicamentos

A investigação contínua, com o objetivo de esclarecer a origem e os mecanismos das mais diversas patologias, bem como os avanços tecnológicos que resultam na síntese de novos fármacos ou abordagens moleculares inovadoras, incentivam e inspiram os cientistas a conceber e estudar novas moléculas com fins terapêuticos.

A procura pela molécula ideal começa com a triagem de milhares de moléculas que podem ser propostas inicialmente. Duas abordagens distintas são geralmente usadas para fazer essa seleção:

- ✓ no rastreio por fenótipo, as moléculas são avaliadas com base nos seus efeitos fisiológicos, especificamente em relação à doença. Esta avaliação é feita através de ensaios relevantes para a doença, tais como ensaios fenotípicos baseados em células, tecidos isolados ou modelos animais da doença. Estes ensaios são desenvolvidos utilizando conhecimentos fundamentais biológicos e relacionados com a doença. Medicamentos com eficácia clínica comprovada também podem servir como referência nesta abordagem. A ênfase está na compreensão do impacto global das substâncias no fenótipo da doença, em vez de visar especificamente entidades moleculares conhecidas (3).
- ✓ no rastreio por alvo terapêutico, a tónica é colocada no desenvolvimento de fármacos que interagem e afetam especificamente alvos moleculares conhecidos. Estes alvos são tipicamente proteínas, tais como recetores, enzimas, transportadores, canais iónicos ou recetores intracelulares, que foram previamente identificados e associados à doença estudada. O desenvolvimento de fármacos nesta abordagem é orientado pela compreensão destes alvos moleculares específicos e do seu papel na doença. O objetivo é modular a atividade dos alvos identificados de modo a influenciar o processo patofisiológico (3).

A posterior caracterização e otimização dos compostos obtidos por triagem (designados em inglês por “hit compounds”) resulta num número reduzido de moléculas identificadas como compostos líder (designados em inglês por “lead compounds”). Estes compostos líder são selecionados para a realização de estudos não clínicos (fase pré-clínica), conduzidos para obter suporte científico para os estudos clínicos posteriormente realizados em humanos (fase clínica) (1).

Do conjunto de moléculas inicialmente testadas, apenas uma pequena percentagem revelará potencial suficiente para avançar para os testes em humanos (tanto em pessoas saudáveis quanto em doentes), e uma fração ainda menor dessas moléculas receberá aprovação das autoridades (Figura 1).

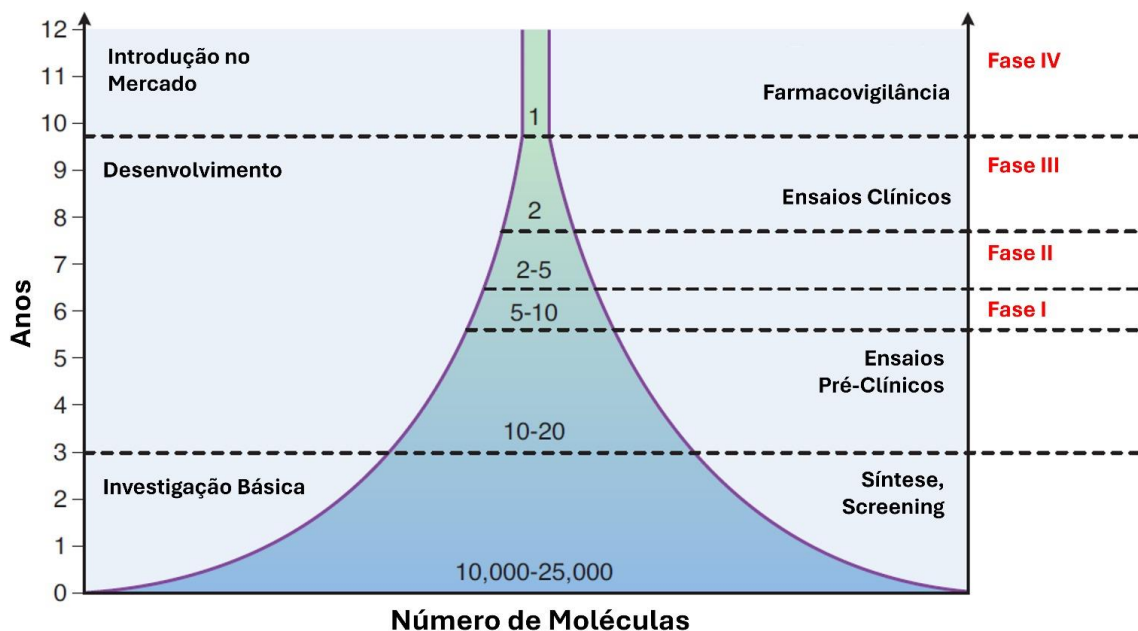


Figura 1 - Número de moléculas estudadas nas diferentes fases do longo processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos. Adaptada de (1).

3.1 – Fase Pré-clínica

A fase pré-clínica diz respeito a estudos *in vitro* e *in vivo* (com animais) e deve ser planeada e conduzida de acordo com as devidas orientações. Os resultados obtidos com estes estudos são essenciais para a realização dos EC subsequentes.

As diretrizes não clínicas visam um planeamento adequado dos estudos não clínicos, de modo a aumentar a sua objetividade e otimizar o consumo dos recursos existentes, incluindo o número e as espécies de animais utilizados (4) Por exemplo, a Diretiva 2010/63/UE estabelece os princípios referentes à utilização de animais, como a redução, ao mínimo possível, do número de animais testados, o aperfeiçoamento do protocolo de estudo visando o bem-estar dos animais e a sua potencial substituição por sistemas de ensaio alternativos (como estudos *in vitro* com células ou tecidos de origem humana), sempre que cientificamente relevantes e suficientemente validados. Estes princípios são identificados como 3R do inglês *reduce, refine e replace* (5)(6).

O foco dos estudos não clínicos inclui estudos farmacológicos, estudos farmacocinéticos e estudos toxicológicos (e toxicocinéticos) que a seguir se descrevem de forma resumida.

3.1.1 – Estudos Farmacológicos

Os estudos farmacológicos incluem a realização de estudos farmacodinâmicos (PD) e estudos de segurança. Os estudos farmacodinâmicos são planejados para avaliar o modo de ação e/ou os efeitos da nova molécula no alvo terapêutico desejado (farmacodinâmica primária), bem como o modo de ação e/ou seus efeitos em alvos indesejados (farmacodinâmica secundária) (4)(6)(7). Com os estudos de segurança pretende-se identificar os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejados de uma substância medicamentosa em sistemas fisiológicos vitais, como o cardiovascular, o respiratório e o nervoso central, relacionando-os com a exposição no intervalo terapêutico e acima deste (7). Estes estudos são realizados em diferentes sistemas de teste (*in vitro*, *ex vivo* e modelos animais), selecionados com base no seu potencial para fornecer dados relevantes. Esta seleção deve ter em conta, por exemplo, a capacidade de resposta farmacodinâmica do modelo, o perfil farmacocinético, a espécie, a linhagem, o gênero e idade dos animais experimentais, a suscetibilidade, sensibilidade e reprodutibilidade do sistema de teste, dados prévios disponíveis sobre a substância, ou até mesmo dados de metabolismo *in vitro* humano (7). No geral, o objetivo da avaliação farmacológica não clínica inclui a caracterização de efeitos tóxicos em relação a órgãos-alvo, a sua relação com a dose e exposição, bem como a sua potencial reversibilidade (4). Os estudos farmacológicos *in vivo* devem permitir definir a relação dose-resposta para os efeitos observados, enquanto que os estudos *in vitro* devem permitir estabelecer uma relação concentração-efeito (7). Estes dados contribuem para estimar uma dose inicial e um intervalo de doses seguros para o ensaio clínico, bem como identificar parâmetros de monitorização clínica de potenciais efeitos adversos (4).

3.1.2 – Estudos Farmacocinéticos

Os estudos farmacocinéticos (PK) visam a caracterização da exposição sistêmica no modelo em estudo, determinando parâmetros farmacocinéticos como a concentração máxima observada no plasma (C_{max}), tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) e a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (AUC). Estes estudos devem ser realizados nos diferentes modelos *in vitro* e *in vivo* dos estudos farmacológicos para validar a interpretação dos dados obtidos (6).

As principais características biofarmacêuticas de uma molécula, que podem ajudar a prever as suas características farmacocinéticas relacionadas com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), podem ser estimadas recorrendo a um conjunto de testes *in vitro*. Por exemplo, a absorção pelo trato gastrointestinal pode ser prevista através de estudos de solubilidade e permeabilidade, a distribuição pode ser prevista determinando a lipofilicidade do composto e sua ligação a proteínas plasmáticas, e o metabolismo pode ser previsto recorrendo a vários sistemas enzimáticos que são testados para avaliar a estabilidade metabólica e possíveis interações com outros medicamentos (8).

Estudos *in vivo* em diferentes espécies animais são essenciais para interligar todos os processos da ADME permitindo, após a administração da molécula, caracterizar o perfil farmacocinético da mesma e dos seus metabolitos, e assim calcular os parâmetros PK mencionados (8). A ausência, ou baixa concentração, dos principais metabolitos humanos nos modelos animais estudados implica a necessidade de estudos adicionais com esses metabolitos em sistemas *in vitro*. A avaliação dos efeitos desses metabolitos nos parâmetros de monitorização clínica de segurança é tanto mais importante, quanto mais evidente se torna a sua contribuição para as ações farmacológicas do agente terapêutico (7).

Dado que a ADME de uma substância resulta da interação entre as suas características físico-químicas e as propriedades fisiológicas dos modelos, estes estudos são igualmente importantes numa fase inicial de desenvolvimento do medicamento para priorizar compostos ou auxiliar na otimização de formas farmacêuticas. Esta otimização permitirá, em última análise, estabelecer um regime terapêutico adequado que favoreça a adesão do doente ao tratamento (8).

Quanto mais completa for a caracterização geral da PK, melhor será a extrapolação entre espécies, nomeadamente para o humano.

3.1.3 – Estudos Toxicológicos

Os estudos toxicológicos devem ser realizados em animais, para identificar qualquer potencial tóxico da substância medicamentosa e avaliar o risco relevante para o humano. Os estudos fundamentais incluem estudos de toxicidade de dose única e doses múltiplas, estudos de toxicidade reprodutiva, estudos de genotoxicidade e estudos de

carcinogenicidade, para medicamentos com uma preocupação significativa quanto ao risco carcinogénico ou destinados a tratamentos prolongados. A necessidade de estudos adicionais de fototoxicidade, imunotoxicidade, toxicidade em animais jovens e potencial de abuso deve ser avaliada caso a caso (4).

A toxicidade é geralmente avaliada com diferentes níveis de doses, em duas espécies de mamíferos (incluindo uma não roedora), sendo a dose mais baixa preferencialmente uma dose sem efeito tóxico, seguida por múltiplos crescentes da dose inicial até uma dose máxima tolerada (MTD). Esta dose máxima evita a administração, em animais, de doses que não acrescentariam valor à previsão da segurança clínica (4). A indicação terapêutica, a duração e o âmbito do EC proposto, devem definir a duração dos estudos de toxicidade não clínica de doses múltiplas, que deve ser igual ou superior à duração do EC em humanos (4). Isto é especialmente relevante uma vez que um dos efeitos tóxicos das substâncias, que levam à interrupção do seu desenvolvimento, está geralmente associado com a exposição sistémica prolongada ao medicamento (8).

Os parâmetros farmacocinéticos também devem ser avaliados nos estudos de toxicologia, estabelecendo o perfil toxicocinético da substância medicamentosa. Isto pode contribuir para a interpretação correta dos resultados toxicológicos, promover o desenvolvimento racional da caracterização toxicológica e contribuir para a avaliação de riscos e segurança em humanos, quando comparados com os dados clínicos (9).

Todos estes estudos não clínicos estão intrinsecamente ligados num processo dinâmico, de forma a garantir resultados ótimos para o início dos ensaios clínicos em humanos.

3.1.4 – Estudos de Primeira Vez em Humanos

Os estudos pré-clínicos fornecem parâmetros essenciais para estabelecer a dose ideal a administrar aos sujeitos que participam em estudos de “primeira vez em humanos (FIH)”, garantindo a sua segurança.

O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL), obtido com estudos de segurança adequados, serve normalmente como ponto de partida para determinar uma dose inicial razoavelmente segura. Devem ser utilizados fatores alométricos (por exemplo, o peso corporal ou a área de superfície corporal), modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) ou modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK), para estimar uma

exposição em humanos equivalente à exposição alcançada com o NOAEL, nas espécies animais estudadas mais relevantes (6).

Por outro lado, a avaliação da exposição que demonstra efeitos farmacodinâmicos em estudos farmacológicos não clínicos, pode ser utilizada para determinar o nível mínimo antecipado de efeitos biológicos (MABEL), a dose farmacologicamente ativa (PAD) e o intervalo de doses terapêuticas antecipadas (ATD) no humano. Contudo, ao utilizar estes parâmetros, é essencial ter em conta potenciais diferenças de sensibilidade ao modo de ação da substância medicamentosa entre os seres humanos e os animais. Para além disso o cálculo do MABEL, PAD e ATD deve ter em consideração potenciais diferenças entre a ligação ao alvo e a ocupação dos recetores avaliados em estudos *in vitro* comparativos entre células-alvo humanas e nas espécies animais relevantes, bem como a exposição a doses farmacológicas nas espécies animais relevantes. Sempre que possível, todos os dados disponíveis devem ser integrados numa abordagem de modelação adequada para a determinação do MABEL, PAD e/ou ATD (6).

Em princípio, a dose inicial para os estudos de FIH, em voluntários saudáveis, deve ser uma dose que resulte numa exposição inferior à associada com a PAD, a menos que se possa fornecer uma fundamentação científica sólida para uma dose mais elevada. A seleção de uma dose inicial com base no MABEL, PAD ou NOAEL depende do grau de relevância para o humano dos resultados observados nos estudos não clínicos e do conhecimento disponível do alvo terapêutico. Deve ser incluída no protocolo uma fundamentação científica para a dose inicial, que pode também ser incluída na brochura do investigador (6).

Adicionalmente, é essencial incorporar fatores de segurança no cálculo da dose de estudos FIH, relacionados com os potenciais riscos associados à novidade da substância ativa, as suas características farmacodinâmicas, a relevância dos modelos animais utilizados para os ensaios de segurança, as características dos resultados de segurança, as incertezas na estimativa do MABEL, da PAD e da exposição esperada no humano, bem como o tipo de achados nos estudos não clínicos e a forma como os potenciais efeitos nos órgãos-alvo podem ser monitorizados nos EC. (6).

Para estudos de FIH realizados diretamente em doentes, é expectável que a dose inicial tenha um efeito farmacológico mínimo e seja segura de utilizar. A natureza da doença em estudo e a sua gravidade na população de doentes incluída no ensaio, contribuem para o cálculo desta dose. Uma dose inicial substancialmente inferior à dose farmacológica esperada no homem pode não ser adequada, tal como, em doentes com

cancro avançado ou doenças incapacitantes, o aumento progressivo da dose ou a dose mais elevada estudada no ensaio, não pode ser limitada pela dose mais elevada ou a exposição testada nos estudos não clínicos (6).

3.2 – Fase Clínica

A obtenção de resultados promissores nos estudos não clínicos permite ao promotor procurar aprovação para ensaios em humanos, dando assim início à fase clínica no desenvolvimento do medicamento experimental (IMP).

Os EC são realizados em fases distintas, cada uma refletindo diferentes questões de pesquisa, que devem ser apresentadas de forma clara e explícita (Figura 2). Cada EC deve ser projetado, planeado, conduzido, analisado e relatado para responder a essas perguntas (e alcançar os seus objetivos) da maneira mais adequada. Mais uma vez, é importante identificar as características da substância farmacêutica nas fases iniciais do desenvolvimento clínico, de modo a planejar um programa de desenvolvimento adequado com base no seu perfil. Nesse sentido, as etapas iniciais são mais restritas em número de participantes e duração de exposição ao IMP para determinar uma avaliação de curto prazo da segurança, tolerância e eficácia. A identificação de um intervalo de doses e regime de administração seguros e eficaz permite expandir para uma população maior e mais diversificada, bem como o estudo de novos parâmetros de monitorização clínica (10).

Torna-se necessário compreender que as fases não correspondem a quatro períodos temporais efetivos, mas sim a etapas essenciais no processo de desenvolvimento global que podem sobrepor-se ou ser combinadas (10) Esta ideia pode ser melhor compreendida quando se considera a classificação dos EC de acordo com os seus objetivos: estudos de farmacologia humana (fase I); estudos exploratórios de segurança e eficácia (fase II), estudos confirmatórios de segurança e eficácia (fase III) e estudos pós-aprovação (fase IV) (10).

Em qualquer caso, os ensaios de fase I, II e III são fundamentais e determinantes para a introdução do IMP no mercado como um novo medicamento, enquanto os ensaios de fase IV são dedicados à avaliação contínua da segurança e eficácia do medicamento durante o período pós-comercialização.

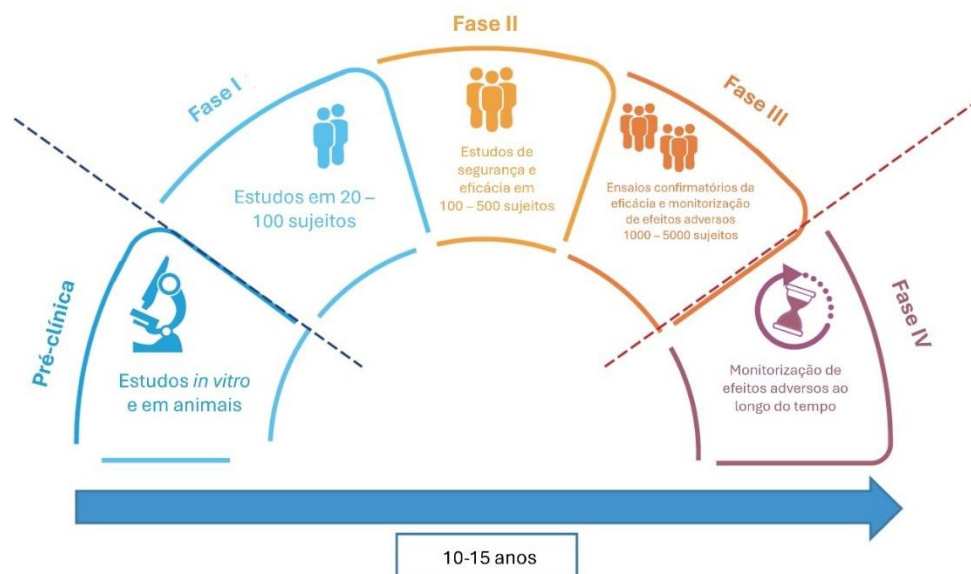


Figura 2 - Fases do desenvolvimento clínico de um novo medicamento. Adaptado de (11).

3.2.1 – Fase I (Estudos de farmacologia humana)

Os ensaios de fase I (Tabela 1) correspondem aos estudos da primeira administração do IMP no ser humano e são conduzidos para avaliar a sua segurança e tolerância. Estes estudos são geralmente realizados num pequeno grupo de voluntários saudáveis (não mais de 100 participantes) e incluem estudos de dose única ascendente (SAD) e estudos de dose múltipla ascendente (MAD). Dependendo das propriedades do IMP (por exemplo, medicamentos citotóxicos), estes estudos podem ser realizados em doentes.

Nos estudos de SAD, a dose inicial corresponde a uma dose sub-farmacológica que é aumentada gradualmente enquanto nenhum dos participantes revele quaisquer efeitos indesejáveis. Assim que um terço dos participantes manifeste efeitos indesejáveis, a dose em questão é identificada como MTD. Diferentes planeamentos (ou considerações) podem ser utilizados para determinar esta MTD (12).

Nos estudos de MAD, as doses são administradas repetidas vezes aos participantes para determinar o intervalo de administração seguro. A seleção das doses múltiplas iniciais é baseada nos resultados de exposição determinados nos estudos de SAD. Os estudos de MAD permitem estimar a tolerância no intervalo de doses que se prevê necessário para as próximas fases do desenvolvimento e identificar as reações adversas que podem surgir

(10). Com estes estudos pretende-se também identificar biomarcadores capazes de avaliar os parâmetros críticos a monitorizar nas próximas fases (13) (14).

Tabela 1 - Estudos de farmacologia humana (fase I do desenvolvimento): objetivos e exemplos. Adaptada de (10).

Objetivos	Exemplos
<ul style="list-style-type: none">• Avaliar a segurança e tolerância• Descrever a PK e a PD clínica• Explorar o metabolismo e as interações entre fármacos• Avaliar a atividade e imunogenicidade• Avaliar o efeito da função renal e hepática• Avaliar a toxicidade cardíaca	<ul style="list-style-type: none">• Estudos de Biodisponibilidade / Bioequivalência em jejum e com alimentos• Estudos de Dose-tolerância• Estudos PK/PD de doses ascendentes em administração simples e múltipla• Estudos de interações medicamentosas• Estudos de alargamento do interval QTc

Nos estudos de SAD e de MAD o perfil farmacocinético do IMP é analisado para caracterizar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção da molécula. Isto permite avaliar, por exemplo, a biodisponibilidade, a distribuição da substância medicamentosa e dos metabolitos nos diferentes compartimentos corporais, as potenciais interações com enzimas metabólicos e transportadores e a depuração da substância medicamentosa (10)(12). Além disso, a caracterização do perfil farmacocinético é fundamental para definir o melhor protocolo de administração e assim limitar os riscos e maximizar os potenciais benefícios (15).

Os ensaios clínicos de fase I também incluem estudos farmacocinéticos realizados para caracterizar o efeito dos alimentos na absorção e biodisponibilidade do IMP, as interações medicamentosas ou o efeito do compromisso renal e hepático na farmacocinética da molécula (10)(12).

Dependendo dos parâmetros de avaliação estabelecidos, o perfil farmacodinâmico pode ser avaliado em doentes ou mesmo em voluntários saudáveis (efeito na frequência cardíaca, tensão arterial, eletrocardiograma, contagem de glóbulos brancos, etc.).

Após a conclusão dos estudos de SAD e de MAD, se for atingido um perfil de segurança aceitável, o desenvolvimento continua para ensaios de fase II. Normalmente, 70% dos IMP que concluem os ensaios de fase I passam para os ensaios de fase II (15).

3.2.2 – Fase II (Estudos exploratórios de segurança e eficácia)

Os ensaios de fase II (Tabela 2) correspondem à administração do IMP a doentes, de modo a avaliar não só a segurança, mas também a sua eficácia. Estes estudos são realizados como uma “prova de conceito” (*proof-of-concept*), num curto período de tempo (de alguns meses a um máximo de dois anos) (11). Assim, os objetivos primários devem ser clinicamente relevantes durante o estudo (14). Estes estudos possibilitam a avaliação dos efeitos adversos mais comuns e visam realizar uma avaliação da resposta à dose em termos de eficácia. O objetivo é determinar o melhor regime posológico com o melhor desempenho farmacodinâmico e a menor taxa de efeitos adversos (11). No final, os resultados dos ensaios de fase II são utilizados para decidir a passagem do IMP para a fase III e, em caso afirmativo, otimizar os ensaios de fase III (13). Estes estudos contribuem para determinar doses e regimes terapêuticos efetivos, a população-alvo, um perfil de segurança robusto, novos objetivos de estudo e identificar fatores que afetam o efeito do tratamento (10).

Estes ensaios de fase II normalmente envolvem algumas centenas de doentes (100 a 500) e aproximadamente 33% dos IMP testados em ensaios de fase II passam para os ensaios de fase III (15).

Tabela 2 - Estudos exploratórios de segurança e eficácia (fase II do desenvolvimento): objetivos e exemplos. Adaptada de (10).

Objetivos	Exemplos
<ul style="list-style-type: none"> • Explorar o uso do fármaco na indicação alvo • Estimar o regime de administração para os estudos seguintes • Explorar a relação dose-resposta / exposição-resposta • Definir as condições para os estudos confirmatórios (por exemplo, a população alvo, os endpoints clínicos, Medidas de Resultados Relatados por doente, factores que influenciam os efeitos do tratamento) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos aleatorizados e controlados de duração relativamente curta em populações limitadas e bem definidas, usando endpoints substitutos, endpoint farmacológicos ou medidas clínicas • Estudos de otimização da dose • Estudos exploratórios de biomarcadores • Estudos de validação de Resultados Relatados por doente • Estudos de desenho adaptativo que combinem objectivos exploratórios e confirmatórios

3.2.3 – Fase III (Estudos confirmatórios de segurança e eficácia)

Os ensaios de fase III (Tabela 3) são conduzidos num maior número de doentes (1000 a 5000) com o objetivo de confirmar a eficácia do IMP e detetar efeitos adversos a longo prazo e menos frequentes. Tal proporcionará uma avaliação risco-benefício com provas estatisticamente significativas (13). Para atingir os objetivos propostos, os ensaios de fase III são os mais longos (11)(13)(14). Estudos de exposição prolongada devem ser realizados se o tratamento implicar a administração do novo medicamento por um longo período de tempo. Independentemente do período de administração previsto, a duração do efeito do IMP também determinará o cronograma de acompanhamento (10).

Estes ensaios de fase III visam a melhor aproximação ao uso terapêutico real do novo medicamento considerando, por exemplo, doentes com comorbilidades frequentes e/ou relevantes (tais como, doença cardiovascular, diabetes, comprometimento hepático e renal), doentes polimedicados ou doentes em diferentes estágios da doença (10). Estes

estudos pretendem confirmar as doses clínicas, a frequência e o momento da administração para posterior aprovação (13).

Com base no descrito, os ensaios de fase III são considerados o verdadeiro padrão de referência para avaliar uma nova intervenção, principalmente tendo em conta que estes estudos são geralmente projetados para demonstrar superioridade, equivalência ou não inferioridade em relação às abordagens terapêuticas existentes (14). O objetivo final é alcançar uma base adequada para a aprovação de comercialização, e apoiar instruções adequadas para o uso do medicamento e informações oficiais do produto (10).

Estes estudos são geralmente realizados durante alguns anos (3 a 5) em vários centros de ensaio, em todo o mundo. Cerca de 25-30% dos IMP testados em ensaios de fase III obtêm uma autorização de introdução no mercado (15).

Tabela 3 - Estudos confirmatórios de segurança e eficácia (fase III do desenvolvimento): objetivos e exemplos. Adaptada de (10) .

Objetivos	Exemplos
<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar/confirmar a eficácia • Definir o perfil de segurança numa população de doentes maior e mais representativa • Fornecer uma base adequada para a avaliação da relação benefício-risco • Estabelecer a relação dose-resposta/exposição-resposta • Estabelecer o perfil de segurança e confirmar a eficácia em populações específicas (por exemplo, pediátrica, idosa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos aleatorizados e controlados para estabelecer a eficácia em populações maiores e mais representativas • Estudos de dose-resposta • Estudos clínicos de segurança • Estudos de definição de mortalidade/morbidade • Estudos em populações especiais • Estudos de eficácia para múltiplos medicamentos em um único protocolo

3.2.4 – Fase IV (Estudos pós-aprovação)

Os ensaios de fase IV (Tabela 4) referem-se a estudos realizados após a aprovação de um novo medicamento e são obrigatórios para todas as empresas farmacêuticas com um produto autorizado no mercado. Esta fase, também conhecida como farmacovigilância, centra-se na avaliação da segurança e eficácia do novo medicamento na prática clínica real (13). Estes ensaios desempenham um papel crucial na otimização do uso do novo medicamento, fornecendo informações adicionais provenientes de uma população mais diversificada, onde se encontram várias interações medicamentosas e é possível identificar efeitos adversos extremamente raros. Além disso, os ensaios de fase IV possibilitam estudos de mortalidade/morbilidade, investigações epidemiológicas e avaliações em economia da saúde e tecnologia da saúde para a indicação aprovada (10).

Tabela 4 - Estudos pós-aprovação (fase IV do desenvolvimento): objetivos e exemplos. Adaptada de (10).

Objetivos	Exemplos
<ul style="list-style-type: none">• Ampliar a compreensão da relação benefício/risco em populações gerais ou especiais e/ou ambientes específicos• Identificar reações adversas menos comuns• Aperfeiçoar as recomendações de administração	<ul style="list-style-type: none">• Estudos de eficácia comparativa• Estudos de acompanhamento a longo prazo• Estudos de mortalidade/morbidade ou outros desfechos• Ensaio aleatorizados grandes e simples• Estudos farmacoeconómicos• Estudos de farmacoepidemiologia• Estudos observacionais sobre o uso do medicamento na prática clínica• Registos de doenças ou medicamentos

Os efeitos adversos identificados nos ensaios de fase IV podem resultar na retirada de um medicamento do mercado, como ocorreu, por exemplo, com o rofecoxib (para o qual foi comprovado que o uso prolongado de doses elevadas está associado a um aumento no risco de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral) e com a cerivastatina (devido à ocorrência de rabdomiólise associada a medicamentos em doentes que receberam doses superiores a 0,4 mg/dia, quer em monoterapia quer entre aqueles que utilizaram gemfibrozil concomitantemente) (13).

3.2.5 – Desenvolvimento Adicional

Após a aprovação inicial, o desenvolvimento de medicamentos pode estender-se à investigação de utilizações novas ou modificadas em diferentes grupos de doentes, ao ajuste dos regimes posológicos ou à introdução de novas vias de administração. O estudo de novas doses, formulações ou combinações pode requerer uma investigação clínica adicional ou mesmo uma nova avaliação pré-clínica. O conhecimento obtido nos estudos anteriores ou na experiência clínica com o medicamento aprovado podem orientar estes estudos adicionais (10).

De facto, novos pedidos de EC são continuamente submetidos para aprovação, dado a sua relevância não só numa questão tão fundamental como a saúde pública, mas também na saúde financeira das mais diversas instituições.

4 – Impacto dos Ensaio Clínicos

Para qualquer empresa farmacêutica, a obtenção de uma licença de AIM para um novo medicamento é uma conquista em duas frentes distintas. Se por um lado contribui para a melhoria da saúde e qualidade de vida dos doentes, por outro representa um retorno do capital investido. Estas duas vertentes influenciam significativamente todo o processo de I&D de novas moléculas. A preferência deve incidir nas doenças com maior prevalência e/ou opções terapêuticas limitadas, considerando o investimento necessário (financeiro e recursos) e antecipando os potenciais retornos após a sua comercialização. Fatores como a competitividade do mercado, a duração remanescente da patente do medicamento e considerações de preços, também são tidos em conta (13).

Quando um novo medicamento é desenvolvido com sucesso, as empresas farmacêuticas podem não só recuperar os custos do seu desenvolvimento, mas também criar um enorme valor acrescentado e assegurar um monopólio a longo prazo e uma posição preferencial no mercado (16).

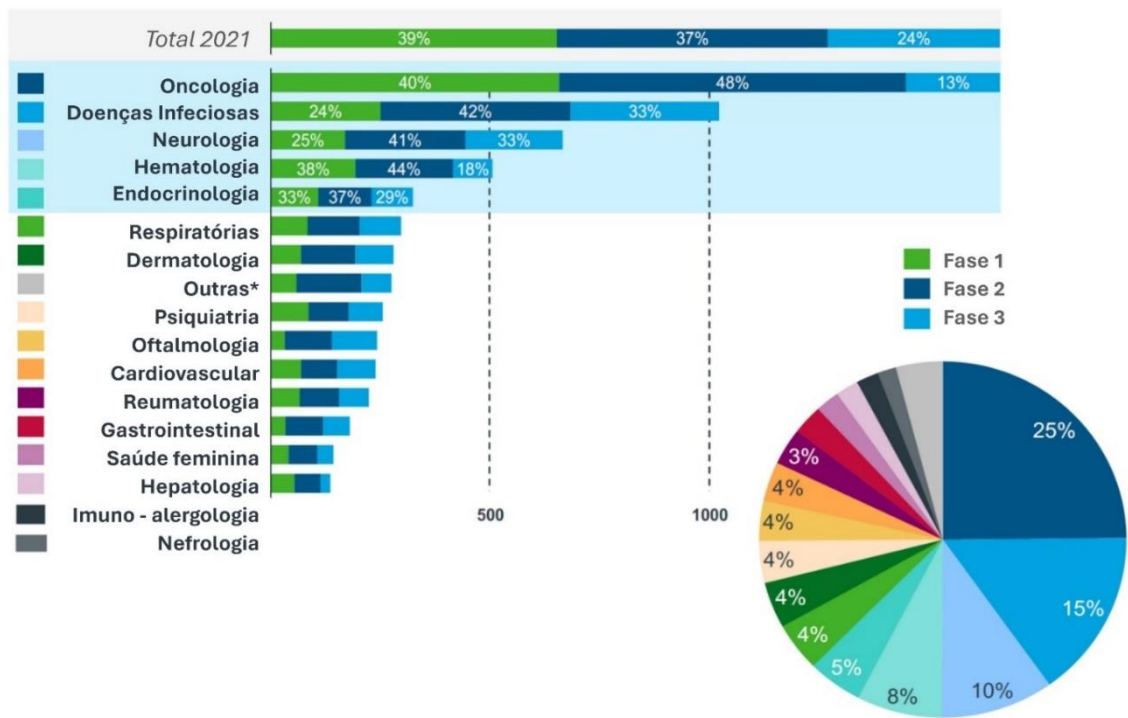
Uma análise das áreas de saúde em que mais EC estão a ser desenvolvidos, juntamente com a análise do seu impacto nas finanças das empresas farmacêuticas e na economia global, fornece uma melhor compreensão de sua importância na saúde pública e na saúde financeira das instituições.

4.1 – Áreas Terapêuticas Relevantes

Considerando os relatórios mais recentes da *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) [*Pipeline Innovation Review* (Agosto 2022) (17) e *The Pharmaceutical Industry in Figures* (Dezembro 2023) (18)], nos últimos 5 anos, a prioridade no desenvolvimento tem sido atribuída a áreas terapêuticas de especial preocupação na saúde pública, como a oncologia, as doenças infecciosas e a neurologia (Figura 3).

Em 2021, um quarto dos EC em curso desenvolveram-se na área terapêutica oncológica, focando-se principalmente em tumores metastáticos ou avançados (17), refletindo o elevado número de mortes associadas ao cancro (18) (Figura 4). Uma análise mais detalhada dos ensaios de fase I nesta área revela um foco em terapias inovadoras (por exemplo, pequenas moléculas direcionadas, produtos biológicos ou bioterapêuticos de próxima geração), o que pode significar uma mudança nas abordagens terapêuticas para esta patologia (17).

Além da oncologia, os EC são predominantemente direcionados para doenças com impacto social significativo, incluindo a COVID-19, Doença de Alzheimer, dor, diabetes e asma (17) (Figura 5).



*Outros inclui Genética Médica, Cuidados Agudos, Ortopedia, Transplantes e Diversos e representam aproximadamente 4% do pipeline.

Figura 3 - Principais áreas terapêuticas em ensaios clínicos. Adaptado de (17).

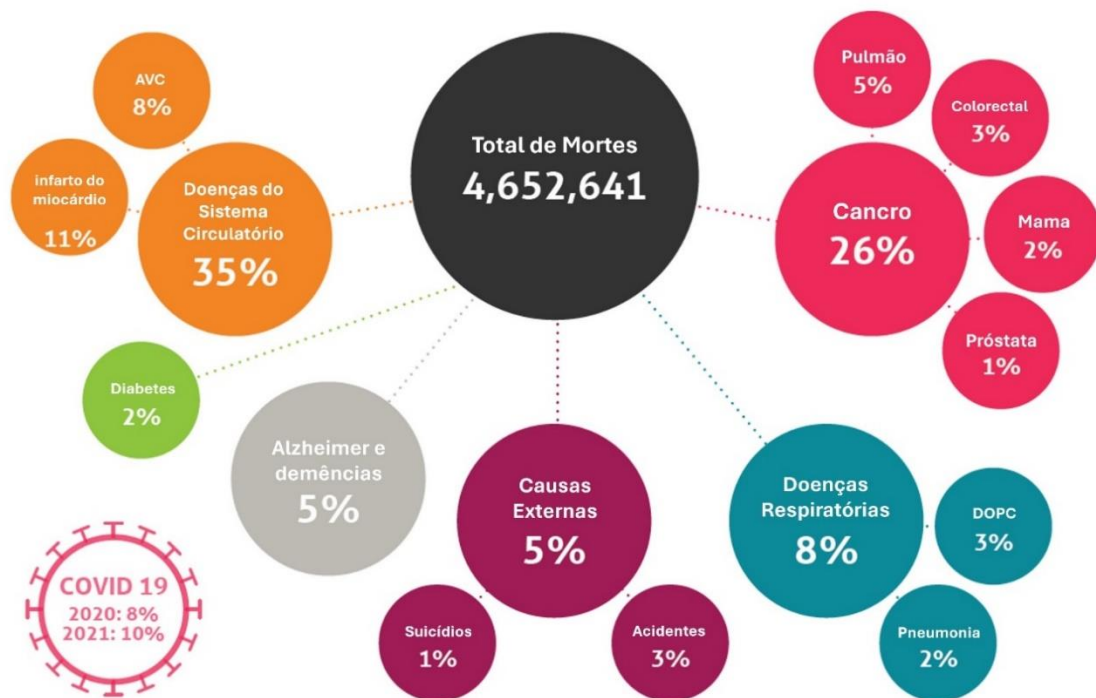


Figura 4 - Principais causas de mortalidade nos países da UE, 2019 (ou ano mais próximo). Adaptado de (18).

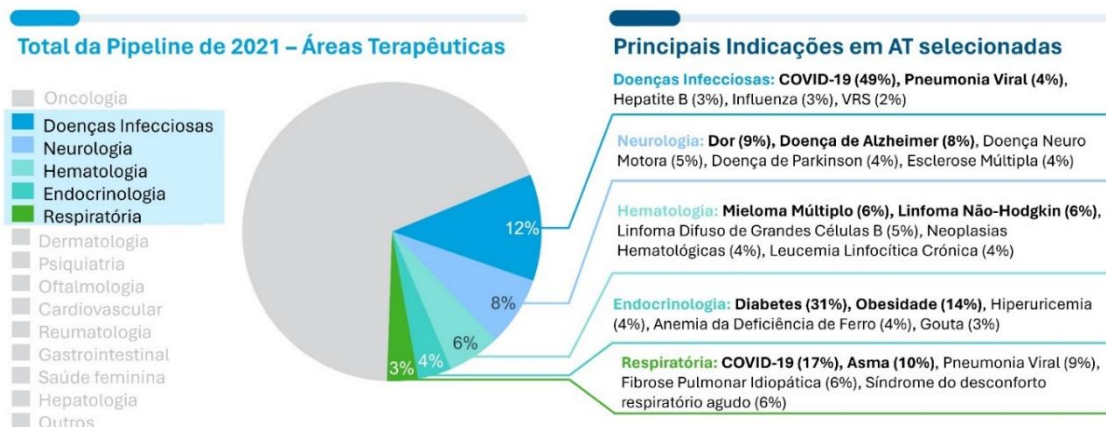


Figura 5 - Top 5 das áreas terapêuticas de EC após oncologia. Adaptado de (17).

4.2 – Consequências Económicas

De acordo com o relatório “2022 EU Industrial R&D Investment Scoreboard”, as indústrias da saúde (incluindo biotecnologia, prestadores de cuidados de saúde, equipamento médico, material médico e produtos farmacêuticos) investiram cerca de 235,3 mil milhões de euros em I&D em 2021, representando 21,5% da despesa total das empresas em I&D a nível mundial (18). Na Europa, a indústria farmacêutica investiu cerca de 42,5 mil milhões de euros em I&D (18).

Em particular, a indústria farmacêutica é também o sector com o maior rácio de investimento em I&D em relação às vendas líquidas (18). Inevitavelmente, o sucesso e o valor dessas vendas dependem do impacto das suas novas moléculas na qualidade de vida e saúde da população, e os EC contribuem decisivamente para tal. A condução de EC bem planeados é crítica, e depende da taxa de sucesso dos centros de ensaio, da qualidade dos investigadores e dos custos associados a todo o processo de EC. Os ensaios clínicos constituem normalmente não só a fase mais longa do processo de I&D, mas também a fase mais dispendiosa, representando quase 50% do capital investido (16) (Figura 6).

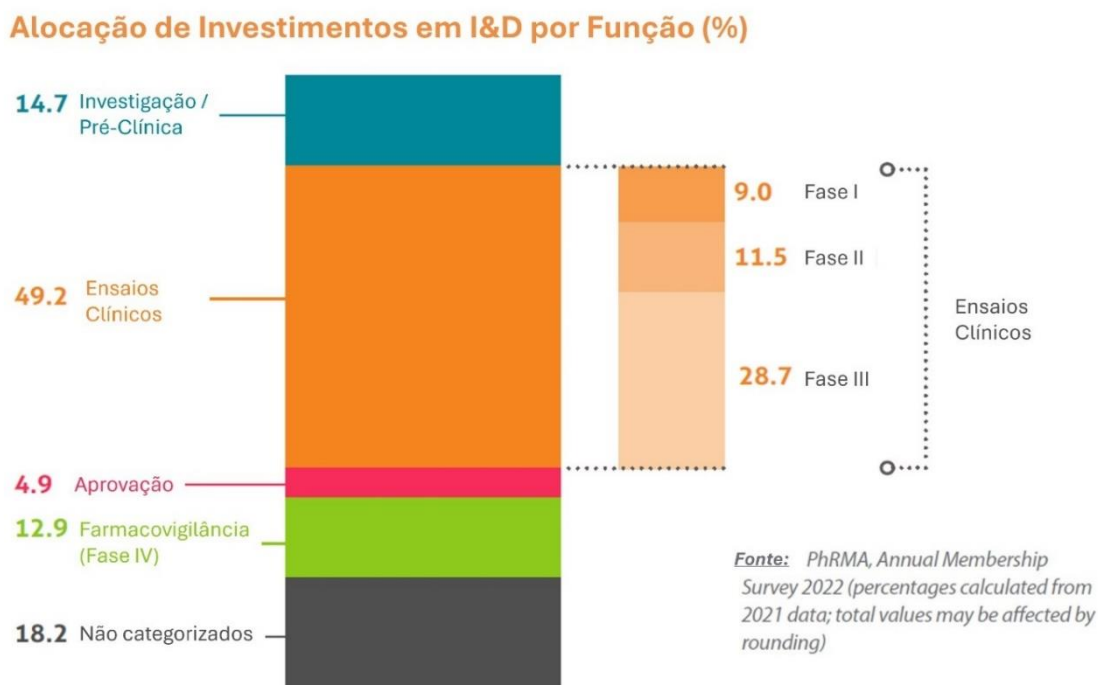


Figura 6 - Alocação de investimentos em I&D por função (%). Adaptado de (18).

Os ensaios de fase III, geralmente multicêntricos, envolvem a participação de uma equipa multidisciplinar que inclui não apenas os clínicos, mas também pessoal responsável pela gestão dos projetos, gestão de dados, monitorização da segurança dos medicamentos, gestão de documentos, suporte regulamentar e garantia de qualidade clínica (13). A seleção de centros de ensaio que garantam o recrutamento adequado de participantes, a conclusão oportuna do estudo e baixas taxas de abandono dos participantes é priorizada. O sucesso de ensaios de fase III é geralmente reconhecido pelos mercados financeiros, com impacto na valorização, no mercado de capitais, das ações da empresa farmacêutica promotora do medicamento em investigação (13).

Além do impacto financeiro nas próprias empresas farmacêuticas, os EC são uma mais-valia para os sistemas de saúde, agregando valor aos sistemas de saúde e atraindo investigadores clínicos mais qualificados. É conhecido que doentes internados em hospitais com forte interesse em investigação clínica têm maiores taxas de sucesso terapêutico (19).

Como área empregadora, os ensaios clínicos representam não só empregos mais qualificados nos domínios académicos ou das ciências clínicas, mas também mais empregos em geral. De facto, a indústria farmacêutica baseada na investigação clínica

gera cerca de três vezes mais emprego indiretamente – a montante e a jusante – do que diretamente (18).

Analisando a distribuição geográfica dos EC na última década (Figura 7), observa-se uma tendência de aumento no número de EC realizados na Ásia, predominantemente na China e na Coreia do Sul, em detrimento da Europa.

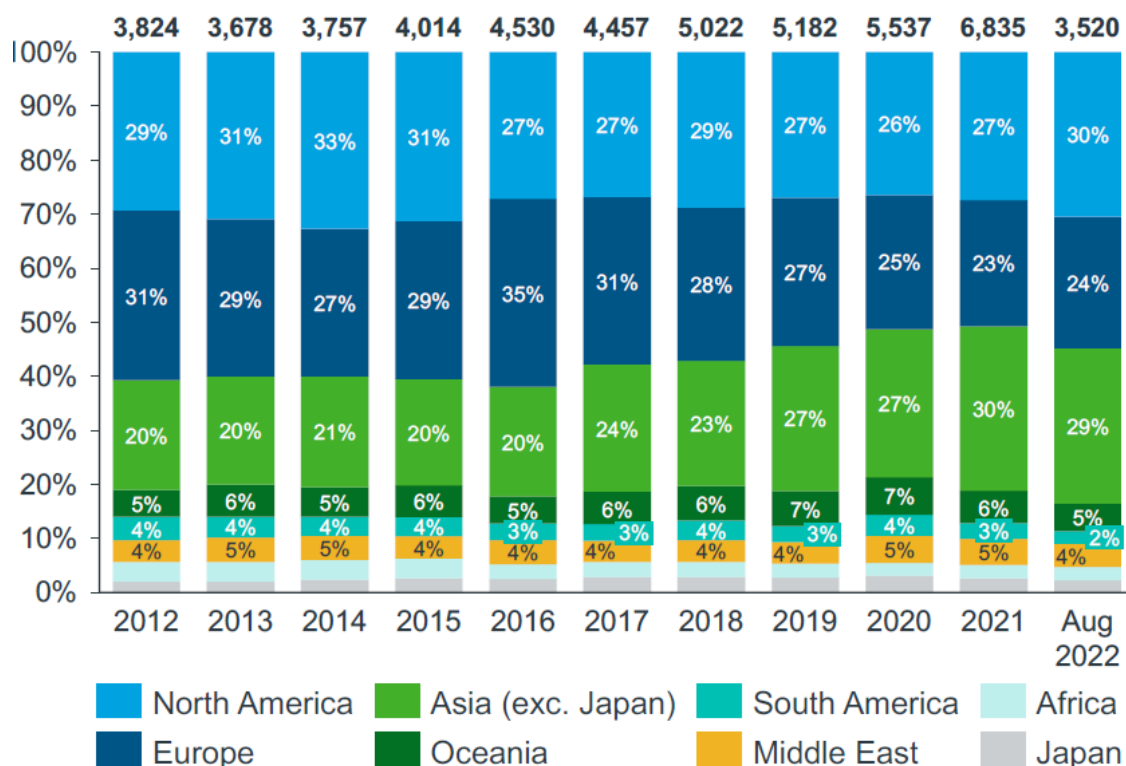


Figura 7 - Distribuição mundial de EC (%) durante a última década. De (17).

Esta tendência coincide não só com a crise financeira dos países da UE, com um aumento dos custos e tempo dedicados à investigação, mas também com o crescimento económico de países da América Latina, do Japão, da Ásia e do Médio Oriente, acompanhado por um aumento da população nestes países, um aumento do investimento em cuidados de saúde, e consequentemente em EC. Por outro lado, o cumprimento dos requisitos legais para a realização de EC na Europa, até então estabelecidos por uma Diretiva, é visto pelos promotores como muito exigente, dispendioso e demorado (20).

Tendo em conta as vantagens mencionadas para a saúde pública e para a economia global, associadas aos EC, é crucial para a Europa inverter esta tendência. Neste sentido,

o Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia decidiram substituir a Diretiva por um Regulamento cujo caráter vinculativo visa simplificar, normalizar e reduzir os requisitos necessários para a realização de EC em todo o espaço europeu (21).

5 – Regulamentação dos Ensaios Clínicos ao longo dos tempos

O Juramento de Hipócrates, que remonta ao século 5 a.C., é visto como o primeiro documento que evidencia o compromisso que os médicos tinham de assumir com o doente e consigo mesmos, como garantia de que iriam exercer a sua atividade de forma honesta, sem prejudicar o doente (22).

Embora ao longo do tempo tenham sido reveladas experiências médicas que colocaram em causa a segurança e a dignidade dos participantes (23) foi principalmente com o fim da Segunda Guerra Mundial, e a revelação das experiências chocantes realizadas nos campos de concentração pelos médicos nazis, que o mundo tomou consciência das atrocidades que poderiam ser cometidas em nome da ciência clínica. Consequentemente, seguiu-se um longo processo de discussão, que culminou na necessária regulamentação da experimentação clínica, abrangendo tanto os medicamentos como os testes necessários antes da sua disponibilização no mercado.

5.1 – Código de Nuremberga

No final da Segunda Guerra Mundial, os Aliados formaram o Tribunal Militar Internacional para julgar os líderes da Alemanha Nazi responsáveis por crimes de guerra, crimes contra a paz e contra a humanidade e por conspiração para cometer qualquer um dos crimes anteriores. Sediaram o Tribunal em Nuremberga por ser um ponto fulcral da propaganda Nazi. Durante os Julgamentos de Nuremberga, decidiram julgar 20 médicos (e 3 secretárias) envolvidos nas experiências clínicas reveladas (Figura 8). No Julgamento dos Médicos, que decorreu de 9 de dezembro de 1946 a 19 de agosto de 1947, foram condenados 16 arguidos, 7 dos quais à pena de morte (23).



Figura 8 - Imagem do Julgamento dos Médicos (1948/49) nos Julgamentos de Nuremberga. De (23).

Para além do veredicto, o julgamento resultou na divulgação de um documento contendo os princípios considerados fundamentais para a proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos de investigação (ANEXO I). A sua redação foi justificada com a seguinte introdução: (24):

“O grande peso das provas que temos diante de nós é no sentido de que certos tipos de experiências médicas em seres humanos, quando mantidas dentro de limites razoavelmente bem definidos, estão em conformidade com a ética da profissão médica em geral. Os protagonistas da prática da experimentação humana justificam os seus pontos de vista com base no facto de tais experiências produzirem resultados para o bem da sociedade que são incontornáveis por outros métodos ou meios de estudo. Todos concordam, no entanto, que certos

princípios básicos devem ser observados para satisfazer conceitos morais, éticos e jurídicos.”

O documento, referido como o Código de Nuremberga, serviu como estrutura fundamental para todas as diretrizes subsequentes e padrões éticos que regem as experiências com seres humanos. O Código de Nuremberga introduziu o conceito crítico de consentimento informado que, desde então, se tornou um imperativo ético em toda a investigação clínica e terapêutica. Além disso, deu origem a um diálogo importante sobre princípios fundamentais, incluindo a exigência de que os estudos clínicos se baseiem em conhecimentos teóricos sólidos e em experiências prévias com animais, garantindo a segurança dos participantes e dando aos indivíduos a opção de se retirarem da experiência por sua própria e livre vontade (24) No entanto, a incorporação do Código de Nuremberga num documento oficial não foi imediata, uma vez que o período pós-guerra foi um período de reorganização internacional muito exigente.

5.2 – Declaração de Helsínquia

Durante o período de guerra, médicos das Nações Aliadas reuniam-se periodicamente para discutir questões relacionadas com a prática médica e comparar a situação dos cuidados de saúde e da educação médica nos seus respetivos países. Uma vez que a "*Association Professionnelle Internationale des Médecins*", fundada em 1926, constituída por 23 países, tinha suspenso a sua atividade com o início da II Guerra Mundial, acabam por fundar, em 1947, uma nova organização médica internacional que representa 27 associações médicas nacionais designada por Associação Médica Mundial (AMM) (25). Como a sua formação ocorreu na mesma altura dos julgamentos de Nuremberga, da fundação das Nações Unidas e da adoção da Declaração Universal dos Direitos Humanos, um de seus principais objetivos foi estabelecer princípios éticos, universalmente aplicáveis, que toda a comunidade médica seria obrigada a seguir (25). No que diz respeito à investigação médica, este objetivo só foi alcançado em 1964 com a Declaração de Helsínquia (cuja discussão teve início em 1953), onde a AMM expressou a necessidade de estabelecer um equilíbrio entre a importância de obter conhecimentos médicos e terapêuticos valiosos e a proteção da saúde e dos interesses dos participantes na investigação, particularmente considerando a saúde e os interesses dos doentes (23).

A Declaração de Helsínquia (ANEXO II) introduziu o termo "investigação clínica" em vez de "experimentação", diferenciando entre investigação terapêutica e não terapêutica. Estabeleceu igualmente salvaguardas para os interesses de pessoas física e mentalmente incapazes de dar o seu consentimento esclarecido, bem como para os menores, e introduziu o conceito de benefício proporcional ao risco. A Declaração de Helsínquia apresentava uma introdução formal que a vinculou à Declaração de Genebra (uma declaração ética que descreve os deveres dos médicos e que substitui o tradicional Juramento de Hipócrates) e ao Código Internacional de Ética Médica, decisões anteriores da AMM em 1948 e 1949, respetivamente (25). A AMM apresentou a seguinte justificação para a promulgação da Declaração de Helsínquia:

“Porque é essencial que os resultados das experiências laboratoriais sejam aplicados em seres humanos para aprofundar o conhecimento científico e ajudar a humanidade sofredora, a Associação Médica Mundial preparou as seguintes recomendações como um guia para cada médico em pesquisa clínica. Deve-se salientar que as normas, tal como elaboradas, são apenas um guia para médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas ao abrigo das leis dos seus próprios países (26).”

De facto, não só a comunidade médica, mas também os governos nacionais, reconheceram a importância da regulamentação dos EC. Este reconhecimento deve-se não só às experiências que ocorreram nos campos de concentração nazis, mas também à divulgação pública de vários escândalos associados à investigação clínica. Como resultado, muitos países optaram por incorporar a Declaração de Helsínquia nas suas leis nacionais, aceitando-a como fundamental perante os desafios éticos inerentes à pesquisa clínica (23).

5.3 – Princípios Éticos e Ensaaios Clínicos

Durante a década de 1960 e início da década de 1970 foram reveladas várias experiências clínicas conduzidas por padrões não éticos, nos Estados Unidos da América (EUA), como o caso do Estudo de Tuskegee, uma investigação sobre a progressão da sífilis em doentes aos quais foram prometidos cuidados médicos adequados, mas que não receberam tratamento; o caso *Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School*, que envolveu a inoculação deliberada de indivíduos jovens de uma instituição psiquiátrica com hepatite B para o estudo da doença e testes de vacinas; e o caso do *Jewish Chronic Disease Hospital*, onde células cancerígenas vivas foram injetadas no organismo de 22 doentes debilitados no Hospital de Brooklyn para determinar a causa da deficiência imunológica em doentes com cancro (23).

Essas divulgações públicas levaram o Congresso dos EUA a estabelecer em 1974, a "Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos de Investigação Biomédica e Comportamental", com a tarefa de identificar princípios éticos e formular diretrizes para a regulamentação da investigação em seres humanos. O objetivo da Comissão era assegurar a integração de princípios éticos básicos no sistema de supervisão da investigação nos EUA, oferecendo uma proteção significativa aos participantes em investigação, e diferenciar entre a prática de rotina aceita em medicina e a investigação biomédica e comportamental (23). Após várias reuniões, foi divulgado o Relatório de Belmont, posteriormente assinado em 1979, tendo por base os princípios da Declaração de Helsínquia.

O Relatório de Belmont identificou três princípios fundamentais subjacentes à condução da investigação clínica: respeito, beneficência e justiça. Respeito refere-se ao consentimento esclarecido e proteção de todos os participantes, reconhecendo a autonomia e os direitos dos indivíduos; beneficência refere-se à avaliação risco-benefício, maximizando benefícios e minimizando danos aos participantes da investigação; e justiça refere-se à equidade na seleção dos participantes, garantindo a distribuição equitativa dos benefícios e encargos da investigação (23)(27).

Após tais revelações, a AMM considerou igualmente necessário rever a Declaração de Helsínquia. Em 1975, foi apresentada a sua segunda versão, destacando a importância da adesão e controlo dos princípios éticos na investigação médica. Este aspeto é evidente nos princípios fundamentais atualizados relativos ao protocolo experimental. Assim, no seu ponto 2, a nova versão da Declaração de Helsínquia exige que "a conceção e a

realização de cada procedimento experimental que envolve seres humanos seja claramente formulada num protocolo experimental que deve ser avaliado por um comité independente especialmente designado para apreciação, comentário e orientação". O ponto 12 do documento refere também que *"o protocolo de investigação deve conter sempre uma declaração das considerações éticas envolvidas e indicar que os princípios enunciados na presente Declaração são respeitados"* (28). Estas exigências têm-se mantido ao longo das sucessivas revisões a que a Declaração de Helsínquia tem sido sujeita, sempre com o objetivo de a adaptar aos avanços científico-tecnológicos e às preocupações éticas que deles decorrem. A sua 10.^a versão está atualmente a ser discutida (25).

Seguindo uma consciência global e uma necessidade de harmonização política, em 1982 o Conselho para as Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), constituído pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO), também apresentou diretrizes para *"indicar como os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia poderiam ser efetivamente aplicados, particularmente em contextos com poucos recursos, dadas as suas circunstâncias socioeconómicas, leis e regulamentos, bem como disposições executivas e administrativas"* (29). Estas orientações foram revistas em 1993, 2002 e 2016 e continuam a ser aplicáveis.

5.4 – Legislação relativa aos medicamentos

Se as preocupações éticas motivaram a regulamentação dos EC, foi outro escândalo, ocorrido no final dos anos 50 e início dos anos 60, que conduziu à necessidade de regulamentar a aprovação de novos medicamentos e à obrigação de incluir EC no processo de I&D de um medicamento e da sua aprovação pelas autoridades reguladoras. O uso de talidomida durante a gravidez, um medicamento comumente prescrito na Europa para os enjoos matinais, resultou num aumento notável da ocorrência de malformações em recém-nascidos, especificamente a focomelia, caracterizada pela presença de um ou mais membros encurtados. Embora o medicamento não tenha sido autorizado nos EUA, foi apresentado a médicos que, de forma não oficial, o prescreveram a mulheres grávidas, resultando também num problema de saúde pública nos EUA. Como consequência, em 1962 foi promulgada a alteração à anterior "Lei de Produção, Venda e Distribuição de Alimentos, Medicamentos, Dispositivos Médicos e Cosméticos

de 1938" com a nova exigência de incluir resultados de EC em humanos, para submissão de pedidos de introdução no mercado de novas moléculas (30).

Também na Europa, em 1965, o Conselho da Comunidade Económica Europeia aprovou a Diretiva 65/65/CEE relativa à "*aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas*". Esta diretiva especifica as informações e os documentos que devem ser incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado dirigido à autoridade competente. Entre outros requisitos, os resultados de EC tornaram-se obrigatórios, bem como os resultados de testes físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, farmacológicos e toxicológicos (31). A Diretiva 75/318/CEE, relativa à "*aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas*", foi posteriormente aprovada com o propósito de harmonizar as informações e os documentos exigidos pela diretiva anterior. Esta nova diretiva definiu os critérios para a apresentação destes requisitos em conformidade com protocolos e regulamentos bem estabelecidos (32).

5.5 – Harmonização global

A indústria farmacêutica sempre acompanhou com interesse estas discussões, reconhecendo a importância da regulamentação dos medicamentos de uso humano, uma vez que sua introdução no mercado depende dos resultados obtidos em ensaios pré-clínicos e EC, que só são aceites se realizados de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsínquia.

As Diretivas aprovadas representam assim uma aproximação da legislação europeia sobre investigação clínica, que se revelou essencial para a indústria farmacêutica, uma vez que o cumprimento dos mesmos requisitos em diferentes países resulta obviamente numa diminuição dos custos e do tempo necessários para introduzir novos medicamentos nos diferentes mercados.

Impulsionada pela indústria farmacêutica, a tentativa de transpor este consenso europeu a nível internacional conduziu, em 1990, à criação da Conferência Internacional sobre Harmonização, inicialmente composta por agências regulamentares e associações industriais da Europa, dos Estados Unidos e do Japão (33). Desde a sua criação, a organização agora conhecida como "*The International Council for Harmonisation of*

Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" (ICH), tem a seu cargo a missão de reunir as AR e a indústria farmacêutica para abordar os aspetos científicos e tecnológicos do registo de medicamentos. Consequentemente, foram desenvolvidas várias diretrizes organizadas em quatro categorias distintas: segurança, qualidade, eficácia e multidisciplinaridade. As diretrizes de segurança abrangem riscos potenciais como a carcinogenicidade, a genotoxicidade e a toxicidade para a reprodução. As diretrizes de qualidade abrangem a realização de estudos de estabilidade, limiares para testes de impurezas e gestão de riscos de "Boas Práticas de Fabrico". As diretrizes em matéria de eficácia abrangem a conceção, condução, segurança e notificação de EC, novos tipos de medicamentos derivados de processos biotecnológicos e a utilização de técnicas farmacogenéticas e/ou farmacogenómicas para produzir medicamentos com maior especificidade para alvos terapêuticos. Estes três critérios constituem a base para a aprovação e autorização de novos medicamentos. As diretrizes multidisciplinares abrangem os tópicos transversais que não se enquadram nos tópicos anteriores (33).

Convém igualmente referir que o entendimento das AR no espaço europeu, em harmonia com a estrutura da União Europeia, resultou na criação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 1995. Esta instituição representa, desde a sua criação, a Europa no ICH (34).

Em 1996, o ICH apresentou a diretriz E6 intitulada "*Good Clinical Practice*" (GCP) como "*um padrão internacional de qualidade ética e científica para conceber, conduzir, registar e relatar ensaios que envolvam a participação de seres humanos*". Além de considerar as boas práticas clínicas aplicadas nos países fundadores, teve em consideração as práticas da Austrália, Canadá, Países Nórdicos e OMS (35). No texto introdutório da diretriz E6 pode ler-se que "*o cumprimento desta norma fornece garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos dos ensaios são protegidos, consistentes com os princípios que têm a sua origem na Declaração de Helsínquia, e que os dados dos ensaios clínicos são credíveis*" (35).

Através da GCP, os princípios éticos da Declaração de Helsínquia tornam-se assim um requisito obrigatório universal das AR sempre que existe submissão de um processo de AIM para um novo medicamento, cuja segurança e eficácia tenham sido avaliadas por EC em humanos. A GCP especifica as responsabilidades e obrigações de todos os elementos envolvidos nos EC, nomeadamente, as comissões de ética, investigadores e promotores. Também especifica sobre monitorização, notificação e arquivo dos dados dos EC, protocolo de ensaio clínico e alteração ou alterações do protocolo, brochura do investigador e outros documentos essenciais (35).

À semelhança de outros documentos, a GCP também é revista ao longo dos anos, com a finalidade de se adaptar às novas realidades científicas e tecnológicas. A sua terceira versão está agora a ser discutida, tendo sido proposta uma nova organização. Além da introdução e dos princípios básicos, apresenta um terceiro capítulo organizado em 4 secções relacionadas com os conceitos-chave envolvidos nos EC: comissões de ética, investigadores, promotores e gestão de dados. O documento contém igualmente o glossário e três apêndices relativos à documentação necessária para realizar um ensaio clínico: brochura do investigador, protocolo de ensaio clínico e alteração ou alterações do protocolo e registos essenciais para a realização de um ensaio clínico (36).

A GCP E6(R3) é hoje apresentada como *"um padrão para o planeamento, início, execução, registo, supervisão, avaliação, análise e relatório de ensaios clínicos que fornece garantia de que os dados e resultados reportados são fíáveis e que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ensaios são protegidos"* (36).

Após a implementação da GCP, a subsequente revisão da Declaração de Helsínquia (em 2000), introduz um novo ponto sobre a obrigação de cumprir os requisitos éticos, legais e regulamentares internacionais (37).

5.6 – Legislação europeia

Em 2001, o Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia aprovaram a Diretiva 2001/20/CE *"relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano"*, tendo em conta as obrigações decorrentes das disposições da Diretiva 65/65/CEE (relativa às *"especialidades farmacêuticas"* (31)) e da Diretiva 75/318/CEE (sobre *"normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas"* (32)) (38). Estas diretivas foram posteriormente revogadas pela Diretiva 2001/83/CE que *"estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano"* (39).

Apesar das Diretivas europeias terem por propósito a definição de objetivos que os Estados-Membros (EM) devem transpor para a sua própria legislação, é um facto que persistem várias especificações nacionais (como requisitos técnicos diferentes, prazos ou outras questões burocráticas) que dificultam a apresentação de um dossiê de pedido de

realização de EC a nível europeu. Para ultrapassar esta situação, o Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia optaram por um Regulamento (Regulamento (UE) n.º 536/2014, de 16 de abril de 2014, “*relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano*”), que é um documento jurídico com carácter vinculativo (40).

6 – Diretiva 2001/20/CE versus Regulamento (UE) n.º 536/2014

Com o objetivo de assegurar a aplicação dos princípios de boas práticas clínicas nos ensaios clínicos realizados na Europa, verificou-se com a Diretiva 2001/20/CE (CTD) um aumento dos requisitos aplicáveis aos promotores e dos custos administrativos e com seguros (20). A transposição necessária para as leis dos diferentes EM reflete igualmente as diferenças culturais e técnicas praticadas em cada EM, o que se traduz numa divergência de critérios no espaço europeu. A aprovação de um ensaio multinacional, por exemplo, é um processo complexo que consome demasiado tempo e recursos aos promotores, uma vez que tem de ser aprovado pelas autoridades em cada EM onde se pretende conduzir o ensaio.

Com o Regulamento (UE) n.º 536/2014 (CTR) existe o propósito de tornar este processo mais simples, com base em três medidas diferenciadoras principais. Por um lado, pretende-se simplificar o processo de submissão de um pedido de EC, aliviando os encargos administrativos e assegurando a harmonização dos requisitos de submissão pelas autoridades nacionais. Assim, dependerá de uma única infraestrutura informática sob a responsabilidade da EMA, onde se realiza a gestão de todos os EC que ocorrem na Área Económica Europeia e onde os promotores e as AR/EM interagem diretamente no cumprimento de prazos bem estabelecidos. Por outro lado, resulta na harmonização do processo de aprovação, introduzindo o procedimento de avaliação e aprovação coordenado entre os EM. Por último, compromete-se a aumentar a transparência dos EC, não só porque todos os EM podem consultar facilmente toda a informação de que necessitam, mas também porque permite aos cidadãos o acesso a informação clínica condicionada sobre medicamentos, numa linguagem adequada.

O CTR mantém-se, no entanto, fiel aos princípios éticos que levaram à aprovação da CTD, e estabelece como princípio geral, no seu artigo 3.º, que um EC só pode ser realizado se "*os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos estiverem*

protegidos e prevalecerem sobre todos os outros interesses" e se "tiver como objetivo a produção de dados fiáveis e robustos". O artigo 47.º refere igualmente a necessidade de cumprir as diretrizes do ICH sobre boas práticas clínicas. Ao longo dos seus XIX capítulos, 99 artigos e VII anexos, o regulamento introduz alterações à diretiva nos aspetos salientados que se seguem.

6.1 – Novas definições

Neste CTR é importante esclarecer os conceitos de estudo clínico e ensaio clínico, que aparecem diferenciados pela primeira vez, considerando os ensaios clínicos como uma categoria de estudos clínicos. Por conseguinte, podemos encontrar no artigo 2.º as seguintes definições:

- ✓ *“Estudo clínico”*: qualquer investigação relacionada com seres humanos destinada:
 - *a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos;*
 - *a identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos; ou*
 - *a estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos;**com o objetivo de apurar a segurança e/ou eficácia desses medicamentos;*

e

- ✓ *“Ensaio clínico”*: um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições:
 - *a aplicação ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal no Estado-Membro em causa;*
 - *a decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito do ensaio no estudo clínico; ou*

- *a aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal;*

Surge também, pela primeira vez, a definição de:

- ✓ *“Ensaio clínico com mínima intervenção”: um ensaio clínico que satisfaz todas as condições seguintes:*
 - *os medicamentos experimentais, com exceção dos placebos, estão autorizados;*
 - *de acordo com o protocolo do ensaio clínico,*
 - *os medicamentos experimentais são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, ou*
 - *a utilização dos medicamentos experimentais é comprovada e sustentada por provas científicas publicadas em matéria de segurança e eficácia desses medicamentos experimentais em qualquer dos Estados-Membros em causa; e*
 - *os procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares não representam mais do que um risco ou sobrecarga adicionais mínimos para a segurança dos sujeitos do ensaio, em comparação com a prática clínica normal em qualquer Estado-Membro em causa;*

Assim, quando a inclusão de um participante no estudo é decidida pelo investigador com base nos procedimentos experimentais escolhidos, é considerado um ensaio clínico com intervenção. Por sua vez, quando a seleção dos participantes do estudo não depende de nenhum procedimento experimental, mas sim da observação de práticas já aprovadas, considera-se um estudo observacional (10).

O artigo 2.º contém igualmente a definição de “*estudo sem intervenção*” como “*um estudo clínico que não seja um ensaio clínico*”.

O CTR não se aplica aos estudos sem intervenção e também estão fora do âmbito de aplicação do novo regulamento os ensaios clínicos de outros que não medicamentos interventivos (por exemplo, dispositivos médicos, cirurgia, etc.).

6.2 – Sistema de Informação de Ensaio Clínicos

Como solução para agilizar o processo de gestão dos EC, foi criada uma base de dados específica (artigo 81.º) com acesso através de portal próprio (artigo 80.º), gerida pela EMA.

Esta base de dados da UE, em conformidade com o artigo 81.º, visa facilitar a cooperação entre a Comissão e as autoridades competentes dos EM, bem como entre os vários EM. Para o efeito, deve ser criado um "Grupo Consultivo e de Coordenação de Ensaio Clínicos", composto pelos diferentes EM, em conformidade com o capítulo XV e os seus artigos. A base de dados visa igualmente facilitar a comunicação entre os promotores e os EM e deve permitir aos cidadãos da UE o acesso a informações clínicas sobre medicamentos. No entanto, é assegurada a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes e das informações comerciais. As comunicações entre os EM relativas ao relatório de avaliação e à supervisão da realização e gestão dos EC pelos EM são mantidas em sigilo, uma vez que a divulgação destas informações comprometeria a supervisão eficaz da realização de um ensaio pelos EM (41).

O artigo 5.º estabelece que a apresentação de qualquer dossiê de pedido de ensaio clínico é feita através do referido portal com um único pedido, incluindo os ensaios multinacionais.

Esta combinação da base de dados e portal próprios é designada por "*Clinical Trials Information System (CTIS)*" e traz uma nova abordagem aos ensaios clínicos, uma vez que todos os ensaios são submetidos através de um portal único e específico, toda a informação relevante é reunida e disponibilizada na mesma base de dados e todas as interações necessárias podem ter lugar dentro do próprio sistema.

Quando o CTR foi aprovado, foi decidido que só seria aplicável seis meses após a publicação do aviso no Jornal Oficial da União Europeia, confirmando a disponibilidade operacional do portal e da base de dados, em conformidade com especificações funcionais definidas (artigo 99.º). Como o edital foi publicado apenas em 31 de julho de 2021 (42) o CTR é aplicável desde 31 de janeiro de 2022.

No entanto, foi igualmente estabelecido um período de transição de três anos, durante o qual ambas as leis estão em vigor. Assim, no primeiro ano após a implementação do CTR, um ensaio clínico pode ser iniciado de acordo com a CTD, permanecendo regulado por esta até ao final deste período de transição (artigo 98.º). Todos os EC que se prolonguem

além deste prazo devem ser transferidos para o CTIS de acordo com o CTR. A partir do segundo ano de implementação do CTR, todos os ensaios devem ser submetidos através do CTIS. A 31 de janeiro de 2025, o CTR torna-se vinculativo, revogando efetivamente a CTD.

No CTIS, é atribuído um número único a cada processo submetido, que serve para identificar o ensaio em todas as ocasiões (artigo 81.º).

6.3 – Apresentação, avaliação e autorização de ensaios clínicos

O promotor deve apresentar um dossiê de pedido de autorização de EC, que inclua os elementos especificados no anexo I do regulamento. Esta submissão deve ser feita através do portal e é sujeita a uma avaliação científica e ética. O dossiê está estruturado em duas partes distintas. Ao contrário dos requisitos da CTD, os documentos são definidos desde o início e são os mesmos para todos os EM. Embora cada EM possa exigir que o dossiê seja apresentado no seu próprio idioma, sugere-se um idioma comum para todos os EM, prevalecendo o inglês (artigo 26.º).

A parte I do dossiê (artigo 6.º, anexo I) inclui documentos como o protocolo, a brochura do investigador, prova de conformidade com as boas práticas de fabrico do medicamento experimental, um dossiê do medicamento experimental (com dados sobre a qualidade, o fabrico e o controlo do medicamento experimental, bem como dados dos estudos não clínicos e da sua utilização clínica) e informações sobre a rotulagem do medicamento experimental. Por outro lado, a Parte II do dossiê (artigo 7.º, Anexo I) agrega informação relacionada com modalidades de recrutamento, caracterização dos sujeitos, consentimento esclarecido, caracterização do investigador e centros de ensaio, prova de seguro ou indemnização, bem como pagamento de taxas. A parte I corresponde assim a informações científicas comuns a todos os EM, enquanto a parte II aborda questões éticas que podem variar de EM para EM. Cabe a cada EM decidir quais os elementos do pedido de autorização, tanto na parte I como na parte II, que devem ser avaliados pelas suas comissões de ética (artigo 4.º).

No caso dos ensaios multinacionais, esta divisão e diferenciação resultam na emergência dos papéis de Estado-Membro relator (EMR) e Estado-Membro em causa (EMC). No

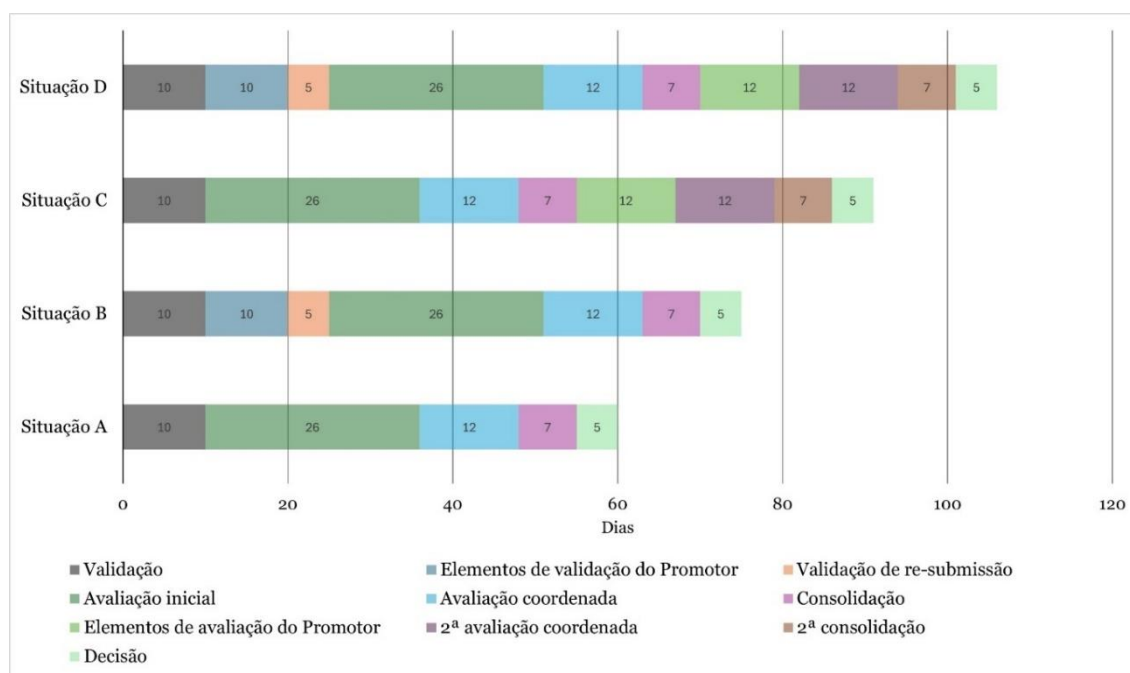
momento da submissão, o promotor propõe um EMR que será responsável pela validação da candidatura e por um relatório de avaliação.

O EMR tem 3 dias para confirmar se aceita ou não esta responsabilidade, enquanto outros EM podem manifestar o seu interesse em ser o EMR. Todas as comunicações têm lugar no portal e, após consenso, é oficialmente confirmado no prazo de 6 dias após a submissão. O EMR deve validar o pedido no prazo de 10 dias, tendo em conta as considerações expressas por outros EMC (quando aplicável), no prazo de 7 dias a contar da apresentação, avaliando se o ensaio se enquadra no âmbito do CTR e se o dossiê está em conformidade com o anexo I. Se o EMR considerar necessários elementos adicionais para a validação do pedido, o promotor tem 10 dias para os apresentar, devendo a validação ocorrer no prazo de 5 dias após a disponibilização dos novos dados. A ausência de notificações do EMR valida tacitamente o pedido. A falta de resposta do promotor resulta na caducidade do pedido. Após a validação da documentação, é realizada uma análise para decidir sobre a aprovação do ensaio.

A avaliação da parte I do dossiê (artigo 6.º), sob a responsabilidade do EMR, envolve essencialmente a confirmação do tipo de EC proposto, a realização de uma análise risco-benefício, a garantia do cumprimento dos requisitos técnicos e a avaliação da exaustividade e adequação da brochura do investigador. A avaliação da parte I do dossiê constitui a parte I do relatório de avaliação, sendo que o EMR tem 45 dias, após a validação, para o apresentar ao promotor. Se houver EMC, o EMR deve enviar o projeto da avaliação para sua consideração, o mais tardar nos primeiros 26 dias de avaliação, para uma revisão coordenada nos 12 dias seguintes. Depois deste período, o EMR tem 7 dias para consolidar as considerações dos EMC. Se o EMR considerar necessários elementos adicionais, deve solicitá-los, tendo-se então mais 31 dias de avaliação, dos quais os 12 primeiros são para o promotor apresentar a documentação exigida, os 12 dias seguintes são para uma avaliação coordenada e os 7 dias finais são para o EMR apresentar a Parte I final do relatório de avaliação com a sua conclusão: ensaio aceitável, ensaio aceitável sob reserva do cumprimento de condições específicas enumeradas na conclusão, ou ensaio não aceitável. A ausência de resposta do promotor resulta na caducidade do pedido.

A avaliação da parte II do dossiê (artigo 7.º) é da responsabilidade dos EMC envolvidos (incluindo o EMR) e das respetivas comissões de ética. Envolve uma avaliação da conformidade do consentimento esclarecido, das modalidades de retribuição ou compensação dos sujeitos do ensaio, das modalidades de recrutamento, da proteção de dados (em conformidade com a Diretiva 95/46/CE), a idoneidade das pessoas envolvidas

na realização do EC, a adequação dos centros de EC, a compensação por danos e as condições para a recolha, armazenamento e utilização futura de amostras biológicas do sujeito do ensaio. Esta análise resulta na parte II do relatório de avaliação, e cada EMC tem também os mesmos 45 dias para emitir o relatório. Se algum EMC considerar relevante solicitar informações adicionais ao promotor, deve fazê-lo. O promotor terá até 12 dias para responder e o EMC terá 19 dias para preparar a Parte II final do relatório de avaliação. A ausência de resposta do promotor resulta na caducidade do pedido (Figura 9).



Situação A: aprovação sem pedidos de elementos ao promotor. Situação B: Aprovação com pedidos de elementos de validação. Situação C: aprovação com pedidos de elementos de avaliação. Situação D: Aprovação com pedidos de elementos de validação e avaliação. Os prazos de avaliação e aprovação da parte II do pedido são compatíveis. Estes prazos podem ser alargados para pedidos de ensaios de medicamentos específicos tais como: medicamentos experimentais de terapia avançada e outros desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos.

Figura 9 - Prazos para validação, avaliação e aprovação da parte I de um ensaio clínico ao abrigo do CTR.

Após a conclusão de ambas as partes do relatório de avaliação, cada EMC tem 5 dias para coordenar as suas decisões com as do EMR e notificar o promotor através do CTIS (artigo 8.º). O EC será autorizado, ou não, em cada EM, de acordo com (Figura 10):

- ✓ se o EMR concluir que o ensaio não é aceitável, esta posição aplica-se a todos os EMC e a autorização é recusada.

- ✓ caso contrário, o ensaio clínico será autorizado por EM, sem condições ou sob reserva do cumprimento de certas condições, salvo se algum EMC o recusar, por qualquer um dos seguintes motivos:
 - se considerar, por razões devidamente justificadas, que não foram respeitados os aspetos tratados na parte II do relatório de avaliação;
 - se uma comissão de ética tiver emitido um parecer negativo que nos termos do direito do EMC seja válido em todo o EM;
 - se discordar da conclusão do EMR quanto à parte I do relatório de avaliação por qualquer um dos seguintes motivos:
 - considerar que a participação no ensaio clínico submeteria um sujeito do ensaio a um tratamento inferior ao da prática clínica normal no EMC;
 - considerar a existência de uma infração à legislação nacional no que diz respeito aos requisitos específicos aplicáveis a grupos especiais de medicamentos (por exemplo, células de origem humana ou animal, medicamentos abortivos, estupefacientes, terapia génica suscetível de modificar a identidade genética germinal do sujeito);
 - considerar a não existência de conformidade com os requisitos de segurança para os sujeitos do ensaio, nem fiabilidade e robustez dos dados.

Esse EM deverá então prever um processo de recurso em relação à referida recusa (artigo 8.º - número 4).

O promotor tem a opção de apresentar inicialmente a parte I do dossiê e aguardar a resposta antes de apresentar a parte II. O promotor dispõe de um prazo de dois anos para o fazer, na sequência da notificação do relatório de avaliação previsto na parte I (artigo 11.º), desde que confirme que não foram introduzidas alterações nas informações apresentadas e aprovadas anteriormente durante esse período. Este desfasamento temporal pode justificar-se em caso de protocolos complexos.

Decorridos 2 anos a contar da sua autorização, se nenhum sujeito tiver sido incluído no ensaio clínico num EMC, este pode caducar se o promotor não solicitar uma prorrogação (artigo 8.º).

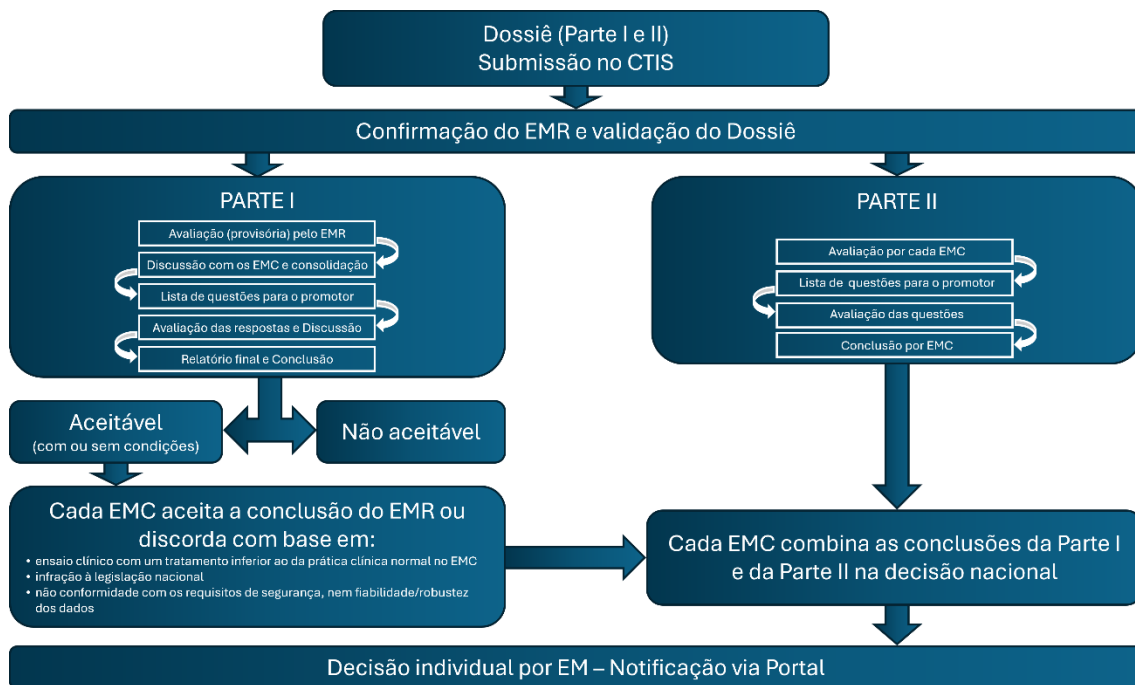


Figura 10 - Esquema representativo do processo de avaliação, aprovação coordenado de um ensaio clínico.

6.4 – Informação disponível no CTIS

Através do portal, são sistematicamente disponibilizadas informações para aumentar a transparência no processo de validação, avaliação e aprovação do ensaio clínico. Tal inclui a apresentação de um dossiê de pedido pormenorizado (artigo 25.º), que forneça informações sobre as características do ensaio clínico e, subsequentemente, todas as notificações relacionadas com informações relevantes, tais como a conclusão da parte I do relatório de avaliação (artigo 6.º), a decisão de autorização (artigo 8.º), qualquer alteração substancial (capítulo III) e o início, conclusão, interrupção temporária e conclusão antecipada de um ensaio clínico (Capítulo VI).

Simultaneamente, ao longo de um ensaio clínico, os promotores e os investigadores são obrigados a manter um processo permanente do ensaio clínico (artigo 57.º) contendo documentos essenciais para confirmar a correta condução do ensaio e a qualidade dos dados gerados. O conteúdo destes ficheiros pode variar entre promotores e investigadores com base nas respetivas responsabilidades. Estes processos devem ser facilmente acessíveis, mediante pedido, e devem ser arquivados durante, pelo menos, 25 anos após conclusão do EC (artigo 58.º).

No que respeita ao relatório anual de segurança (artigo 43.º) e à notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas (artigo 42.º), estas devem ser registadas numa base de dados específica (base de dados Eudravigilance), tal como definido pela CTD (artigo 40.º). No entanto, a submissão dos dados, pode ser feita num módulo de acesso direto incorporado no CTIS.

No prazo de um ano a contar da data de conclusão do EC, o promotor é obrigado a divulgar os resultados do ensaio no CTIS, acessíveis a todos os EM, exceto quando tal não for viável por razões científicas descritas no protocolo (artigo 37.º).

O resumo dos resultados é divulgado em duas formas distintas, dependendo da comunidade a que se destina. Assim, o promotor deve partilhar um resumo para a comunidade científica de acordo com o Anexo IV do CTR, que deve incluir informações como a identificação e caracterização geral do ensaio, dados do promotor, fase de análise dos resultados, caracterização do sujeito, critérios de recrutamento, inclusão e exclusão, detalhes sobre aleatorização e ocultação, medicamentos experimentais utilizados, características de referência, parâmetros de avaliação final, acontecimentos adversos e outras informações complementares.

Este resumo é acompanhado de um resumo para leigos que cumpre os requisitos do anexo V do CTR. Este resumo deve incluir, para além da identificação do ensaio e do promotor, informações gerais, tais como onde e quando o ensaio foi realizado, os principais objetivos e a necessidade do ensaio, a descrição dos participantes, os medicamentos experimentais utilizados, as reações adversas e a sua frequência, os resultados globais, comentários sobre os resultados, previsões para os ensaios subsequentes e indicação de onde encontrar informações adicionais.

6.5 – Outros requisitos

O CTR impõe igualmente diversas alterações relevantes, que a seguir se resumem.

O regulamento exige que as pessoas encarregadas de avaliar o pedido estejam isentas de conflitos de interesses, sendo independentes do promotor, do centro de EC, dos investigadores envolvidos e dos financiadores do ensaio. Devem efetuar uma declaração anual dos seus interesses financeiros, de modo a garantir a independência e a transparência. No artigo 9.º, há também uma referência à necessária criação de um

grupo de avaliação com *"um número razoável de pessoas que possuam coletivamente as qualificações e a experiência necessárias"*, tornando obrigatório o envolvimento de um leigo na avaliação.

No artigo 10.º do CTR, bem como em todo o Capítulo V, existe uma clara preocupação em salvaguardar os direitos e interesses dos participantes mais vulneráveis, considerando para além dos menores e incapazes já mencionados na CTD, as mulheres grávidas e lactantes. A avaliação do pedido deve ser sempre realizada com base em conhecimentos especializados e considerando questões clínicas, éticas e psicossociais.

No artigo 30.º, é introduzido o conceito de consentimento esclarecido obtido por meio simplificado, aplicável a grupos de participantes num ensaio clínico com mínima intervenção realizado num único EM, em conformidade com as condições específicas enunciadas no n.º 3 do mesmo artigo. Para EC em situações de emergência, pode obter-se o consentimento esclarecido e fornecer informações sobre o ensaio após a decisão de incluir o sujeito no EC, desde que essa decisão seja tomada no momento da primeira intervenção no sujeito do ensaio, em conformidade com o protocolo para esse ensaio clínico e em conformidade com as condições descritas no n.º 1 do artigo 35.º.

Para garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio, é obrigatório que o promotor, de acordo com o artigo 28.º do CTR, realize uma monitorização constante ao longo do ensaio, com base numa avaliação risco-benefício favorável ao participante no ensaio. O artigo 48.º refere igualmente a monitorização necessária pelo promotor para assegurar a fiabilidade e robustez dos dados comunicados, bem como a realização do ensaio clínico em conformidade com as disposições do regulamento.

Um EC pode ter um ou mais promotores, dando origem à figura do copromotor. Os diferentes promotores, devem definir num acordo escrito as responsabilidades de cada um, caso assumam responsabilidades diferentes (artigo 72.º).

Há também uma referência aos medicamentos auxiliares, que são todos medicamentos que, embora façam parte do protocolo, não são objeto de estudo. Se estes medicamentos auxiliares não estiverem autorizados no EMC, o dossiê do pedido de autorização de ensaio deve incluir, na parte I, um dossiê relativo aos medicamentos auxiliares (artigo 25.º).

A Comissão é obrigada, de 5 em 5 anos (artigo 97.º), após a aplicação do presente regulamento, a apresentar ao Parlamento Europeu e ao Conselho da União Europeia um

relatório de análise crítica centrado no impacto da sua aplicabilidade face à evolução científica e tecnológica; na caracterização dos diferentes EC autorizadas e nas condições necessárias para manter a competitividade da investigação clínica europeia. O relatório deverá também incluir propostas de alteração do presente regulamento, se tal for considerado necessário.

7 – Regulamento (UE) n.º 536/2014: expectativas, desafios, impacto

A tendência decrescente no número de ensaios clínicos conduzidos na Europa, observada na última década (Figura 7), mantém a tendência observada desde meados da década anterior, com uma redução de 25% entre 2007 e 2011 (21). Este comportamento corresponde aos anos de aplicação da CTD, que foi implementada em maio de 2004. A análise desses dados e a sua associação com a elevada carga administrativa, custos elevados e baixa viabilidade, impostos pela CTD, levaram à decisão de a substituir por um Regulamento em dezembro de 2012 (21).

O CTR foi aprovado em 2014 e baseia-se em três pilares principais (simplificação, harmonização e transparência), identificados como as medidas necessárias para tornar a Europa um local mais atrativo para a realização de ensaios clínicos. O cumprimento do CTR também exigiu a criação do CTIS. No entanto, o seu desenvolvimento complexo e demorado resultou na implementação do CTR mais de uma década após a identificação dos problemas que pretende ultrapassar. Além do atraso, o CTR concede margem de manobra para algumas decisões nacionais e impõe medidas cujo verdadeiro impacto não é fácil de prever.

O âmbito de sua aplicação abrange todos os intervenientes no ciclo de vida dos ensaios clínicos, nomeadamente os promotores, as Agências Regulamentares/Estados-Membros e os sujeitos do ensaio.

7.1 – Promotores

Para os promotores, a submissão do dossiê de pedido para a autorização de ensaios clínicos tornou-se significativamente simplificada e menos dispendiosa.

De forma geral, a submissão é um procedimento único tanto para ensaios nacionais quanto multinacionais, e o dossiê deve estar em conformidade com os requisitos delineados no Anexo I do CTR em qualquer EM. Uma vez que as AR não podem solicitar elementos adicionais, o processo torna-se menos burocrático e mais rápido. O facto de os prazos de aprovação estabelecidos pelo CTR serem mais curtos do que os permitidos pela CTD (artigo 6.º e artigo 9.º) também contribui para uma aprovação mais rápida. A decisão, conforme estabelecido no CTR (Capítulo XVI), de restringir as taxas a um pagamento único por avaliação por EM, com uma valoração transparente baseada em princípios de recuperação de custos, contribui ainda mais para a redução dos custos de submissão.

Em particular, a submissão facilitada a um maior número de EM significa que o promotor pode atingir mais rapidamente o número necessário de participantes para conduzir um ensaio clínico. Esta opção é ainda mais crucial quando os medicamentos em investigação são destinados a populações específicas de doentes (por exemplo, doenças raras, mutações genéticas). Juntamente com a oportunidade para o promotor de expandir o ensaio clínico para outros EM após a aprovação inicial pelo EMR (artigo 14.º), estas medidas visam promover o processo de desenvolvimento de novas opções terapêuticas e, conseqüentemente, acelerar a sua disponibilidade no mercado.

Por fim, a inclusão de ensaios clínicos com mínima intervenção, com encargos administrativos e financeiros reduzidos para os promotores, no que diz respeito a, por exemplo, compensações, monitorização, processo do ensaio e rastreabilidade de medicamentos (43), tem por objetivo incentivar a submissão destes ensaios. Uma vez que estes ensaios são conduzidos principalmente pelas universidades, esta medida visa contribuir para o avanço e progresso da prática clínica (21).

No entanto, a divulgação obrigatória dos resumos pode ter um impacto mais incerto. Enquanto, por um lado, o resumo simplificado pode contribuir para o aumento da credibilidade dos ensaios clínicos e incentivar a participação pública, já o resumo destinado à comunidade científica pode ser interpretado de maneira diferente pela indústria farmacêutica, que é a principal promotora dos ensaios clínicos. Assim, se a

divulgação dos resumos ajuda a acelerar o processo de desenvolvimento pela partilha de informação, também pode implicar uma perda de exclusividade e vantagem comercial num mercado tão competitivo e aliciante como o da indústria farmacêutica (44).

7.2 – Agências Regulamentares / Estados Membros

As Agências Regulamentares, responsáveis por assegurar o cumprimento dos diversos requisitos impostos pelo CTR, representam a posição dos Estados Membros no processo de avaliação dos pedidos submetidos. Atuam assim como a garantia que se coloca entre os promotores dos ensaios clínicos e os sujeitos do ensaio.

O procedimento de avaliação coordenada e o CTIS promovem a interação entre as diferentes AR dos vários EM de maneira eficiente. Este esforço colaborativo contribuirá certamente para a melhoria do processo de avaliação com vista à harmonização. Em ensaios clínicos multinacionais, é fundamental que a AR do EM em causa seja capaz de avaliar o pedido dentro do prazo estipulado, sob pena de aceitar tacitamente a decisão do EM relator.

Considerando o propósito do CTR, que, de facto, deriva da CTD que revoga, os requisitos em causa abrangem considerações científicas e éticas.

No entanto, existem diferenças significativas quanto ao envolvimento das comissões de ética na avaliação sob os dois quadros legais. Enquanto a CTD especifica os elementos sujeitos à avaliação pelas comissões de ética (artigo 6.º), o CTR permite que cada EM decida que elementos do dossiê devem ser avaliadas por essas comissões. Esta diferença pode implicar que os EM optem por uma participação mais limitada destas comissões de forma a alcançar uma avaliação mais rápida e menos rigorosa. Uma boa interação entre as comissões de ética e as Agências Regulamentares é crucial para alcançar a decisão final do EM dentro do tempo permitido. Por sua vez, EM com requisitos éticos menos rigorosos podem ser preferidos como EMR ou EMC. Independentemente disso, num processo de avaliação e aprovação coordenado, todos os EM avaliam as questões éticas que consideram relevantes e têm o direito de recusar a participação num ensaio clínico se concluírem que o ensaio não cumpre com os requisitos necessários.

Além das considerações éticas, a avaliação coordenada também promove a discussão de questões científicas, contribuindo certamente para a otimização científica dos ensaios clínicos.

7.3 – Sujeitos do ensaio

Com o CTR, os sujeitos do ensaio ganham um protagonismo que não tinham anteriormente. Deixam de ser “meras cobaias” para se tornarem vozes ativas durante todo o processo de ensaio.

Desde o início, a inclusão obrigatória de um leigo no processo de avaliação do pedido de autorização resulta na consideração da perspectiva do doente, o principal interessado em novas opções terapêuticas. Por outro lado, em relação à CTD, o CTR é mais exigente no que diz respeito à proteção de grupos de participantes vulneráveis.

No entanto, ao permitir que os EM decidam até que ponto as comissões de ética estão envolvidas na avaliação dos pedidos, pode comprometer-se a análise de risco-benefício por parte destas comissões, em detrimento da proteção dos sujeitos (45). Este aspeto é especialmente relevante em ensaios com mínima intervenção, que são avaliados principalmente com base neste critério.

Finalmente, possibilitar o acesso a resumos de resultados numa linguagem compreensível pelo público em geral (por exemplo, os sujeitos do ensaio, os seus familiares ou até mesmo doentes com a condição estudada) tem como objetivo aumentar a confiança nos ensaios clínicos e nas Agências Regulamentares. Tal contribui para acelerar a propagação da informação, promovendo o desenvolvimento do setor. Neste sentido, a divulgação de resultados, incluindo aqueles que acabaram por não beneficiar os sujeitos de ensaio, contribui para reforçar a importância que os ensaios clínicos têm no desenvolvimento de novos medicamentos, assegurando que as melhores evidências científicas disponíveis apoiam as decisões clínicas relativas ao uso de medicamentos em seres humanos (20). A divulgação de resultados negativos também desempenha um papel crucial na prevenção da duplicação de experiências envolvendo seres humanos.

Como resultado, tal permitirá que o público em geral compreenda o processo de introdução de novos medicamentos na prática clínica e confie nas decisões clínicas que lhe são propostas.

8 – Conclusão

Os ensaios clínicos correspondem aos estudos conduzidos com o objetivo de atestar a segurança e eficácia de medicamentos para uso humano. A aprovação destes medicamentos pelas Agências Reguladoras implica o cumprimento de diversos requisitos de carácter científico e ético.

Com esta monografia, pretendeu-se descrever como estes ensaios são planeados de modo a cumprir com os requisitos científicos exigidos, descrevendo também os ensaios pré-clínicos, executados em laboratório, que são necessários antes da condução dos ensaios em humanos e que fornecem fundamentos científicos que os suportam.

Apresentou-se também, numa perspetiva histórica, as razões que tornaram evidente a necessária regulamentação dos ensaios clínicos de modo a garantir igualmente o cumprimento de requisitos éticos fundamentais.

Foi dado ainda destaque ao efeito que os novos medicamentos têm, quer na saúde pública quer na economia global, evidenciando o papel dos ensaios clínicos no desenvolvimento de medicamentos, já que correspondem à fase mais longa e dispendiosa desse processo.

Identificaram-se assim as motivações que levaram a Europa a implementar um regulamento relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a anterior diretiva considerada, pelos promotores, demasiado exigente. Apresentaram-se as diferenças mais significativas entre os dois documentos.

Reconheceu-se que as mudanças introduzidas pelo novo regulamento são baseadas em princípios capazes de superar as dificuldades impostas pela anterior diretiva nomeadamente ao nível da simplificação, harmonização e transparência.

Uma vez superadas as questões burocráticas relacionadas com a submissão de um pedido de autorização para um ensaio clínico, e com as discussões facilitadas pelo CTIS e apoiadas por todas as informações disponíveis, as alterações propostas serão certamente vantajosas para os promotores, Agências Reguladoras, doentes, profissionais de saúde e o público em geral. A divulgação dos resultados contribuirá também para

aumentar a credibilidade dos ensaios clínicos, incentivando à sua participação, bem como conferindo confiança às novas opções terapêuticas propostas.

No entanto, se o novo regulamento europeu se vai revelar eficaz e contribuir para tornar a Europa um espaço comum mais atrativo, registando um aumento no número de ensaios clínicos realizados, só os próximos anos após a sua completa implementação, o poderão confirmar.

9 – Bibliografia

1. Brunton, Laurence; Chabner, Bruce; Knollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. 2011. 9 p.
2. What information needs to be submitted in a marketing authorisation application [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines#information-to-be-submitted>
3. Andrade, E. L., Bento, A. F., Cavalli, J., Oliveira, S. K., Freitas, C. S., Marcon, R., ... Calixto JB. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Brazilian J Med Biol Res.* 2016;49(11).
4. ICH GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2) [Internet]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf
5. Directive 2010/63/EU [Internet]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
6. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf
7. ICH SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS S7A [Internet]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Guideline.pdf
8. Andrade, E. L., Bento, A. F., Cavalli, J., Oliveira, S. K., Schwanke, R. C., Siqueira, J. M., ... Calixto JB. Non-clinical studies in the process of new drug development - Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. *Brazilian J Med Biol Res.* 2016;49(12).
9. ICH GUIDANCE ON TOXICOKINETICS: THE ASSESSMENT OF SYSTEMIC EXPOSURE IN TOXICITY STUDIES S3A [Internet]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/S3A_Guideline.pdf
10. ICH GUIDELINE GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES E8(R1)

- [Internet]. Disponible em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf
11. D'Amico, F., Baumann, C., Rousseau, H., Danese, S., & Peyrin-Biroulet L. Phase I, II and III Trials in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide for the Non-specialist. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(5):710–718.
 12. Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin, D. M., & Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. 2015.
 13. Tamimi, N. A. M., & Ellis P. Drug Development: From Concept to Marketing! *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):125–131.
 14. Hackshaw A. *A Concise Guide to Clinical Trials*. 1st ed. 2009.
 15. *Clinical Research Phase Studies* [Internet]. Disponible em: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies
 16. Kim, Eungdo; Yang, Jaehoon; Park, Sungjin; Shin K. Factors Affecting Success of New Drug Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2023; Disponible em: <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00509-1>
 17. IQVIA. EFPIA Pipeline Innovation Review [Internet]. 2022. Disponible em: https://www.efpia.eu/media/676661/iqvia_efpia-pipeline-review_final-report_public-final.pdf
 18. epfia. *The Pharmaceutical Industry in Figures* [Internet]. 2023. Disponible em: <https://www.efpia.eu/media/rm4kzdlx/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2023.pdf>
 19. epfia. *Turning science into new medicines* [Internet]. Disponible em: <https://www.efpia.eu/more-than-medicine/turning-science-into-new-medicines>
 20. Scavone, C., di Mauro, G., Pietropaolo, M., Alfano, R., Berrino, L., Rossi, F., ... Capuano A. The European Clinical Trials Regulation (No 536/2014): changes and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;
 21. Opinion of the European Economic and Social Committee on the 'Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [Internet]. Disponible em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52012AE2059>
 22. *Hippocratic Oath* [Internet]. Disponible em:

<https://greciantiga.org/arquivo.asp?num=0610>

23. Emanuel, Ezekiel J.; Grady, Christine; Crouch, Robert A.; Lie, Reidar K.; Miller, Franklin G.; Wendler D. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. 1st ed. Oxford University Press, Inc.; 2008.
24. The Nuremberg Code [Internet]. Vol. 313, BRITISH MEDICAL JOURNAL No 7070. 1996. p. 1448. Disponível em:
https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/BMJ_No_7070_Volume_313_The_Nuremberg_Code.pdf
25. World Medical Association [Internet]. Disponível em: <https://www.wma.net/who-we-are/history/>
26. Declaration of Helsinki [Internet]. Disponível em: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Jun1964.pdf>
27. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, D.C.: Department of Health, Education and Human Services [Internet]. Disponível em:
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>.
28. DECLARATION OF HELSINKI [Internet]. 1975. Disponível em:
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1975.pdf>
29. CIOMS Ethical Guidelines [Internet]. Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
30. FDA and Clinical Drug Trials: A Short History [Internet]. Disponível em:
<https://www.fda.gov/media/110437/download?attachment>
31. Directive 65/65/EEC [Internet]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065>
32. Directive 75/318/EEC [Internet]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31975L0318>
33. ICH History [Internet]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/history>
34. History of EMA [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
35. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [Internet]. Disponível em:
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline->

good-clinical-practice_en.pdf

36. ICH HARMONISED GUIDELINE GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) E6(R3) Draft version [Internet]. Disponible em:
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf
37. DECLARATION OF HELSINKI [Internet]. 2000. Disponible em:
<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2000.pdf>
38. Directive 2001/20/EC [Internet]. 2001. Disponible em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj>
39. Directive 2001/83/EC [Internet]. Disponible em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>
40. REGULATION (EU) No 536/2014 [Internet]. Disponible em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1695213308174>
41. Petrini C. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: an overview. *Ann Ist Super Sanità*. 2014;50(4):317–21.
42. COMMISSION DECISION (EU) 2021/1240 of 13 July 2021 on the compliance of the EU portal and the EU database for clinical trials of medicinal products for human use with the requirements referred to in Article 82(2) of Regulation (EU) No 536/2014 of the Euro [Internet]. Disponible em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2021:275:FULL>
43. Martin Jimenez, M., Calvo Ferrandiz, A., Aparicio Urtasun, J., Garcia-Campelo, R., Gonzalez-Flores, E., Lazaro Quintela, M., ... Segui Palmer MA. New clinical trials regulation in Spain: analysis of royal decree 1090/2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(3):291–300.
44. Zemła-Pacud, Ż., Lenarczyk G. Clinical Trial Data Transparency in the EU: Is the New Clinical Trials Regulation a Game-Changer? *IIC* 54. 2023;732–763.
45. Gefenas, E., Cekanauskaitė, A., Lekstutiene, J., & Lukaseviciene V. Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):795–798.

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1 – Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela Viseu

O Centro Hospitalar Tondela Viseu (CHTV), constituído pelo antigo Hospital Cândido de Figueiredo em Tondela e pelo antigo Hospital de São Teotónio em Viseu está classificado como Hospital Central, pela portaria nº 1140/2005 de 7 de novembro, e serve uma extensa área geográfica na região centro-interior do país com cerca de 500 mil habitantes (1).

Presta cuidados de saúde diferenciados em 35 especialidades, entre médicas e cirúrgicas, com capacidade para internamentos agudos (612 camas de adultos mais 27 berços), atendimento em consulta externa de especialidade (139 gabinetes de atendimento e 11 salas de pequena cirurgia da consulta externa), assistência em Hospital de Dia (51 camas e 50 cadeirões), cuidados domiciliários (15 camas no domicílio), bloco operatório (2 salas de cirurgia urgente, 9 salas de cirurgia convencional e 5 salas de cirurgia ambulatória), urgência básica em Tondela e uma unidade de urgência polivalente (pediátrica, obstétrica e geral) em Viseu (1).

Tendo em conta que a atividade clínica está inevitavelmente associada ao recurso a medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, o aprovisionamento terapêutico é um serviço fundamental e de elevada responsabilidade

correspondendo à segunda parcela mais significativa do orçamento hospitalar (logo a seguir aos vencimentos/recursos humanos).

De modo a assegurar a equidade de tratamentos e a utilização racional dos medicamentos, foi criada em 1962, como órgão consultivo do INFARMED, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), responsável por elaborar o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) que “contém os medicamentos necessários a uma terapêutica adequada à generalidade das situações hospitalares” e que serve de guia aos clínicos no ato da prescrição (2). No entanto, tendo em conta as especialidades existentes em cada hospital, as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) hospitalares adaptam o seu próprio formulário e as escolhas terapêuticas são inseridas ou retiradas por adendas ao formulário hospitalar. Dado o contínuo avanço científico e o aparecimento de novas moléculas com relação benefício-risco favorável, os clínicos podem prescrever medicação extra formulário, após justificação clínica fundamentada, e aprovação pelo Conselho de Administração (CA), Direção Clínica do Hospital e Direção dos Serviços Farmacêuticos.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são a área de atividade farmacêutica responsável por assegurar a adequada aquisição, armazenamento, distribuição, produção, manipulação, monitorização e informação de todo o arsenal terapêutico de um hospital. São ainda responsáveis por validar os diversos protocolos terapêuticos executados no mesmo, após análise das prescrições médicas e dos perfis farmacoterapêuticos, tendo em consideração interações medicamentosas, reações adversas aos medicamentos, duplicações na medicação, doses, vias de administração e posologias. Os farmacêuticos hospitalares participam ainda em ensaios clínicos a nível hospitalar e em Comissões Técnicas Hospitalares (3).

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do CHTV, localizados no piso 1 da ala este do Hospital de São Teotónio, são de fácil acesso quer para o utente quer para as empresas transportadoras e de distribuição de medicamentos e estão organizados nos seguintes setores de atividade farmacêutica:

- ✓ Gestão e Aprovisionamento;
- ✓ Receção de encomendas e armazenamento;
- ✓ Distribuição;
- ✓ Ambulatório;
- ✓ Farmacotecnia;
- ✓ Unidade Centralizada de Preparação de Cítotoxicos;

- ✓ Ensaio Clínicos;
- ✓ Informação sobre medicamentos

No presente relatório do estágio que decorreu de 1 de março de 2023 a 24 de abril do mesmo ano, perfazendo um total de oito semanas, apresento os diferentes setores pela ordem cronológica em que tive a oportunidade de presenciar o seu funcionamento, numa experiência que foi maioritariamente observacional.

2 – Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (2-03-2023 a 21-03-2023)

2.1 – Organização e funcionamento da Unidade

A Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC) assegura a adequada manipulação (preparação de injetáveis em condições de esterilidade) e distribuição de toda a medicação que constitui os mais diversos protocolos de quimioterapia e imunoterapia (4).

Diariamente dois farmacêuticos são destacados para esta unidade.

A atividade farmacêutica, neste setor, inicia-se com a validação das prescrições médicas que chegam ao serviço em papel ou informaticamente através do programa informático dos SF, designado Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). A prescrição de fármacos que não constam do formulário requer que se confirme que foi devidamente autorizada, para cada doente. A validação implica a confirmação das doses, via de administração e posologias requisitadas para todos os medicamentos incluídos nos protocolos. De uma maneira geral, as doses de citotóxicos são calculadas em função da área de superfície corporal (em metros quadrados) e a dose dos anticorpos monoclonais é calculada em função do peso corporal (em quilogramas) existindo, no entanto, doses fixas ou limites superiores de dose para determinados fármacos. Tendo em conta o estado clínico do doente, as doses prescritas são por vezes ajustadas, ou a posologia é mesmo alterada, em relação ao protocolo padrão, sempre por indicação médica. Tais alterações devem ser validadas pelo farmacêutico após confirmação com o clínico. Dado os efeitos secundários destes esquemas terapêuticos, e em função do grau

de citotoxicidade e indução de émeses dos diferentes protocolos, são incluídos fármacos adjuvantes, a serem administrados no próprio dia, ou mesmo na véspera, e fármacos para toma no domicílio nos dias subsequentes. São exemplos destes fármacos os corticosteroides, anti-histamínicos, antieméticos, fatores de crescimento, bifosfonatos, indutores de apetite ou antidiarreicos.

Esta validação gera três documentos que dão continuidade ao processo:

- ✓ um mapa de produção por medicamento ou por doente, com os volumes de fármaco a dosear bem como indicação do solvente ideal e do seu volume (de forma a garantir uma concentração final de fármaco dentro do seu intervalo de estabilidade), dirigido aos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) que manipulam os fármacos injetáveis em câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV). Esta folha serve ainda para registo dos lotes e número de ampolas utilizadas. De forma a evitar desperdícios com a reconstituição de ampolas correspondentes ao volume total necessário, é admissível uma variação até 5% em relação à dose prescrita;
- ✓ etiquetas com código de barras, para a correta identificação do manipulado, onde consta o nome do utente, fármaco, data da preparação, dose, lote e solvente. De referir que, com a introdução de biossimilares, os anticorpos monoclonais são identificados também pelo seu nome comercial, sendo prática desta unidade não fazer a troca, entre marcas diferentes do mesmo anticorpo, para o mesmo doente. Estas etiquetas são impressas em duplicado, de modo a identificar a solução de fármaco a administrar e um saco opaco em que a anterior é introduzida, assim que sai da câmara de fluxo e até ser administrado ao doente, assegurando deste modo a máxima estabilidade e integridade;
- ✓ folha com a prescrição da medicação para o domicílio, sempre que faz parte do protocolo, impressa após débito dos respetivos fármacos ao setor de Ambulatório dos SF. O fornecimento destes medicamentos é da responsabilidade da UCPC e é entregue ao respetivo hospital de dia juntamente com os fármacos manipulados.

Todos os reagentes e material necessário são reunidos pelos TSDT e distribuídos em tabuleiros de inox que se colocam numa zona de ligação entre a sala de apoio e a sala da CFALV designada “*transfer*” e que corresponde a um sistema de janela com portas duplas que abrem desfasadamente de modo a manter a sala da câmara em ambiente asséptico, procedendo-se sempre à sua desinfeção com álcool a 70º antes de entrarem na sala de preparação. Habitualmente, dois TSDT entram na sala de preparação, ficando

um responsável pela manipulação e outro responsável por orientar e controlar todo o trabalho.

É responsabilidade do segundo farmacêutico alocado à UCPC orientar a ordem de produção na CFALV, manipulando-se primeiro os anticorpos monoclonais e por último os citotóxicos, tendo também em conta os tempos de reconstituição, ordem de administração e tempo de perfusão dos próprios injetáveis. Este farmacêutico controla o trabalho produzido na CFALV, e regista no sistema informático, através da leitura dos códigos de barras, o que entra e o que sai da sala de preparação, ocorrendo esta passagem através do “*transfer*”. Após termo-selagem do saco opaco que contém o injetável, regista-se ainda a saída da UCPC de todos os tratamentos produzidos.

Terminado o processo de validação das prescrições procede-se ao reagendamento dos doentes do Hospital de Dia de Hemato-Oncologia, tendo em conta o dia e o ciclo em que se encontram, confirmando-se o dia seguinte com a agenda do próprio hospital. Quando o doente não se encontra em condições clínicas para suportar o tratamento, o agendamento não segue os dias definidos pelo protocolo. Juntamente com o registo do agendamento dos doentes do Hospital de Dia de Gastroenterologia, esta prática permite organizar os próximos dias de trabalho verificando-se os *stocks* dos fármacos necessários. Quando necessário existe a possibilidade de enviar um motorista a outro hospital (ex: Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Instituto Português de Oncologia do Porto, Hospital de São João no Porto) para recolher um determinado medicamento num regime de empréstimo entre as instituições.

Por último é necessário debitar os consumos do que foi manipulado na CFALV e enviar para o Hospital de Dia de Hemato-Oncologia a pré-medicação administrada aos doentes, de modo a manter os *stocks* destes fármacos em níveis pré-definidos.

2.2 – Sistema Modular de Salas Limpas da UCPC

Três salas adjacentes constituem o sistema modular de salas limpas desta unidade. São elas:

- ✓ uma sala designada antecâmara (com lavatório) onde os TSDT se equipam para a manipulação com os equipamentos de proteção individual (EPI) adequados (bata, luvas, touca, óculos de proteção, máscara e proteção de calçado);
- ✓ a sala de preparação onde está a câmara de fluxo laminar;

- ✓ uma sala de apoio, com ligação à de preparação, através de uma janela de duas portas (designado “*transfer*”) que abrem desfasadamente permitindo a passagem dos fármacos, solventes e todo o material necessário para a manipulação.

O controlo da pressão atmosférica nestas salas é feito de modo a atingir uma variação de pressão negativa entre a sala de preparação e a antecâmara, sendo a pressão da antecâmara ligeiramente superior em relação à da sala de apoio (4).

Tendo em conta o tipo de medicamentos manipulados nesta unidade, a sua preparação deve ocorrer não só em condições de total esterilidade para o produto como também se deve proteger o operador e o ambiente. Tais requisitos implicam a utilização de uma câmara de fluxo laminar de segurança biológica de classe II indicadas para a manipulação de microrganismos das classes de risco biológico 1 a 3, cultura de células e preparação de citotóxicos. Estas câmaras asseguram a proteção do produto através de um fluxo de ar laminar vertical descendente, filtrado por um filtro com capacidade para remover 99,97% de todas as partículas do ar maiores ou iguais a 0,3 µm (filtro HEPA); asseguram a proteção do operador através de uma corrente de ar que atravessa a abertura de manipulação no sentido do exterior da câmara para o seu interior; e asseguram a segurança do ambiente através da filtração do ar do interior da câmara para o exterior com filtro HEPA. A expulsão da totalidade deste ar para o exterior do edifício, sem recirculação na sala de preparação, só é assegurada pelas câmaras de segurança biológica de classe II subtipo B2 que é a que existe nesta unidade (4).

A esterilidade pretendida implica o cumprimento de um plano de limpeza rigoroso que consiste na utilização diária de álcool a 70º na superfície de trabalho da câmara e nas superfícies laterais bem como a aplicação de luz UV no mínimo 30 minutos depois da utilização da câmara, sendo esta limpeza responsabilidade dos TSDT. No final do dia, as 3 salas são limpas por um assistente operacional (AO) com detergente adequado. À sexta-feira e após o trabalho, o TSDT limpa a câmara com detergente específico, de acordo com o plano de limpeza aprovado. A manutenção e substituição dos filtros ocorre com uma periodicidade mensal e é da responsabilidade de entidades credenciadas.

De modo a confirmar as condições de esterilidade exigidas, a ausência de microrganismos é avaliada com a recolha de amostras de diversas áreas de trabalho sendo esta recolha efetuada a dois níveis. Na primeira segunda-feira de cada mês recolhem-se amostras de 20 locais diferentes (incluindo a bancada, a câmara, o “*transfer*”, EPI dos TSDT) e nas restantes segundas-feiras só se recolhem algumas das amostras anteriormente referidas. A aceitação dos resultados obtidos bem como a

implementação de medidas corretivas se necessário, é competência do farmacêutico responsável pela UCPC.

Adjacente a estas três salas, com acesso pela mesma antecâmara e em ligação por “*transfer*” à sala de apoio, existe uma quarta sala com câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFALH) que é utilizada pelo setor de farmacotecnia para preparação de manipulados em condições de esterilidade, mas que não exigem proteção do manipulador. Entre esta sala e a antecâmara, existe uma variação de pressão positiva. À semelhança da sala de preparação com CFALV, as condições de esterilidade pretendidas implicam o cumprimento de um plano de limpeza bem definido e são confirmadas de acordo com instrução de trabalho própria.

3 – Ensaio Clínicos (21-03-2023 e 11-04-23)

Os ensaios clínicos são um passo essencial e obrigatório no circuito do medicamento porque é através destes ensaios que se conseguem os dados que evidenciam a sua eficácia terapêutica e utilização em segurança, possibilitando a obtenção de autorização de introdução no mercado (AIM) para as indicações terapêuticas estudadas. O alargamento de AIM a novas indicações terapêuticas também implica a realização de mais ensaios clínicos na nova população alvo. A participação nestes estudos é uma oportunidade de ir acompanhando o avanço científico e a aplicação terapêutica de novas moléculas com eventuais benefícios para os doentes. Os SF do CHTV reúnem as condições necessárias para a realização de ensaios clínicos tendo já participado em diversos ensaios multicêntricos internacionais.

Os medicamentos de ensaios clínicos (i.e., medicamentos experimentais) são armazenados numa sala dos SF, exclusiva para este fim, em armário próprio com controlo permanente de temperatura ou em frigorífico exclusivo quando é necessária a sua refrigeração, sendo organizados por prateleira. Existe ainda um armário onde se arruma toda a documentação relativa aos ensaios em curso, e ensaios anteriores, por 25 anos. A gestão de toda a documentação, bem como a receção e armazenamento dos medicamentos experimentais, são da responsabilidade do farmacêutico. A celebração de contrato entre o Hospital e os promotores do ensaio implica a autorização do mesmo pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica, INFARMED e CA do hospital e o

cumprimento de requisitos bem estabelecidos de acordo com a lei da investigação clínica Portuguesa (Lei nº 21/2014 de 16 de abril).

No decorrer do estágio tive a oportunidade de acompanhar a participação do farmacêutico em dois ensaios clínicos diferentes, ambos multicêntricos, de fase 3, aleatorizados, duplamente-cegos e controlados por placebo. O objetivo dos ensaios é alargar a AIM existente a nova indicação terapêutica.

A cedência dos kits predestinados ao participante no estudo bem como o registo dos lotes e validades do que foi entregue, são da responsabilidade do farmacêutico. Os ensaios são promovidos por entidades diferentes e são processados de maneira diferente no que diz respeito ao registo dos lotes das amostras administradas.

O primeiro ensaio, referente a uma molécula de RNAi (RNA de interferência) para administração intravenosa, implica a diluição até determinada dose em função do peso do participante, com posterior filtração da mesma, e administração de adjuvantes. De referir que estavam 4 embalagens pré destinadas ao doente, mas só foram administradas 3 o que resultou na segregação de uma embalagem. A preparação da solução foi executada pelo enfermeiro na presença do farmacêutico e a medicação adjuvante foi cedida pelo farmacêutico. O ensaio está a decorrer desde abril de 2021 e já só conta com a participação de um doente, por incompatibilidade clínica ou desistência dos restantes. Posteriormente o farmacêutico procedeu ao registo informático dos lotes e respetiva validade das amostras administradas atribuindo-as ao doente exato. Fez ainda o registo manual, em impressos próprios disponibilizados pelo promotor, dos lotes de fármaco administrado bem como da solução salina diluente, dos filtros utilizados e da restante medicação, identificando o dia e hora de administração e o número do doente participante. Foi necessário, por fim, debitar a medicação adjuvante, no processo do doente, registando o lote e a validade de todos os medicamentos. Toda a cartonagem é arrumada no armário para posterior confirmação pelo monitor que acompanha o ensaio e que se desloca regularmente ao hospital. A medicação que não é administrada, por incompatibilidade clínica do participante, é arrumada em local próprio, separada dos restantes kits, para posterior verificação e registo pelo monitor.

No segundo ensaio, relativo a um anticorpo monoclonal para administração subcutânea em dose fixa, o farmacêutico entregou ao enfermeiro as amostras predestinadas ao participante e procedeu ao registo dos lotes e validade das mesmas na plataforma on-line referente.

4 – Ambulatório (22-03-2023 a 10-04-2023)

O setor de Ambulatório proporciona a dispensa gratuita ao doente, para toma no domicílio, de medicamentos para condições clínicas específicas devidamente regulamentadas ou outras desde que autorizadas pelo CA do respetivo Hospital. Tal decisão resulta da necessidade de controlar a adesão terapêutica a medicamentos de margem terapêutica estreita e de elevado custo, em doentes que não necessitam de internamento, permitindo evitar as despesas inerentes, bem como os riscos associados, nomeadamente as infeções nosocomiais (3).

Cada hospital cede a medicação autorizada aos doentes atendidos na sua consulta externa de especialidade podendo ainda dispensar medicação para doentes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriática, psoríase em placas e espondilite anquilosante, prescrita na aplicação “Prescrição Eletrónica Médica” dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), por reumatologista ou dermatologista, em clínicas certificadas, tal como definido pela portaria nº 48/2006 de 22 de março, sendo obrigatória a menção à mesma (5).

O CHTV assegura a distribuição gratuita de terapêutica regulamentada, e outras autorizadas pelo CA, de patologias seguidas pelas seguintes especialidades:

- ✓ Cardiologia (ex: medicamentos para a hipertensão arterial pulmonar e antiarrítmicos)
- ✓ Dermatologia (ex: medicamentos para o tratamento da psoríase)
- ✓ Gastreenterologia (ex: medicamentos para o tratamento da doença intestinal inflamatória e doença de Crohn)
- ✓ Hematologia (ex: medicamentos para o tratamento de hemoglobinopatias e tumores líquidos)
- ✓ Imunoalergologia (ex: medicamentos para o tratamento de asma)
- ✓ Imuno-hemoterapia (ex: fatores de coagulação para o tratamento da hemofilia tipo A (fator VIII) e tipo B (fator IX))
- ✓ Infeciologia (ex: medicamentos antirretrovirais)
- ✓ Medicina interna (ex: medicamentos para tratamento de doenças autoimunes multissistémicas)
- ✓ Nefrologia (ex: medicamentos para a insuficiência renal crónica)

- ✓ Neurologia (ex: medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica)
- ✓ Oncologia (ex: medicamentos antineoplásicos)
- ✓ Pneumologia (ex: medicamentos para o tratamento da fibrose quística)
- ✓ Reumatologia (ex: medicamentos para o tratamento da artrite psoriática e espondilite anquilosante)
- ✓ Urologia (ex: medicamentos antineoplásicos)

A funcionar de segunda a sexta-feira, das 9 às 18 horas, este setor conta com a presença permanente de dois farmacêuticos que asseguram o atendimento dos doentes, que se dirigem ao serviço (ou se fazem representar), com o respetivo cartão de utente onde para além do nome, morada e número de processo consta a especialidade da consulta e o médico que os acompanha.

Através do número do processo do doente acede-se à prescrição existente no SGICM sendo necessário criar essa prescrição para os utentes salvaguardados pela portaria nº48/2006 que trazem a requisição em papel. A medicação é cedida por um período limitado indicado na prescrição, correspondendo ao período de um mês na maioria das situações; três meses para doentes com HIV; ou outros períodos em situações pontuais devidamente justificadas, desde que autorizados pelo CA. Os medicamentos que requerem justificação extra-formulário só são entregues depois de confirmada a sua autorização pela direção clínica.

A dispensa dos medicamentos é acompanhada de um recibo que é assinado por quem levanta a medicação (o próprio doente ou outra pessoa que se identifica com número de cartão de cidadão), sendo ainda obrigatório assinar um termo de responsabilidade na primeira cedência confirmando que se compromete a cumprir o regime terapêutico prescrito e conservar devidamente os medicamentos tal como esclarecido pelo farmacêutico. A medicação de frio obriga a que, para o levantamento da mesma, o utente transporte uma mala térmica com termoacumulador, muitas vezes oferecida pelo laboratório que vende o medicamento cedido. Na primeira dispensa de medicação o farmacêutico alerta ainda o doente para a correta via de administração, interações medicamentosas e com alimentos e principais efeitos adversos, assegurando-se que o utente compreendeu a informação prestada.

A data e quantidade de todas as unidades dispensadas são anotadas no cartão do utente, entregue também na primeira vez que se dirige aos SF. O débito ao doente de todas as unidades dispensadas traduz-se em alterações de *stocks* que permitem determinar a necessidade de efetuar nova encomenda de modo a assegurar as cedências posteriores.

5 – Distribuição (11-04-23 a 17-04-23)

O setor da distribuição é responsável por fazer chegar os medicamentos, desinfetantes e antissépticos, material de penso, injetáveis de grande volume, nutrição artificial, gases medicinais, reagentes e outros produtos farmacêuticos aos utentes internados e aos serviços que deles precisam.

Está dividido em duas grandes unidades (distribuição individual diária em dose unitária e distribuição tradicional) que se distinguem pela quantidade e débito dos produtos distribuídos. Este pode ser efetuado diretamente ao utente ou ser da responsabilidade do serviço requerente.

Todas as dispensas são registadas à unidade e só são entregues unidades devidamente identificadas com lote, validade e designação comum internacional (DCI) e dosagem no caso dos medicamentos. As condições especiais de armazenamento dos produtos distribuídos são indicadas na altura da entrega.

5.1 – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) tem como objetivo aumentar a eficácia e a segurança terapêutica, bem como racionalizar e monitorizar a administração terapêutica, e surgiu como um imperativo legal por despacho conjunto dos gabinetes dos secretários adjuntos do ministério da saúde de 30 de dezembro de 1991, publicado no Diário da República nº 23, 2ª série de 28 de janeiro de 1992 (3).

Este processo tem início com a receção da prescrição médica e validação por parte do farmacêutico que tem de ter em conta a dose, forma farmacêutica, posologia, via de administração, interações e/ou incompatibilidades medicamentosas, duplicação de terapêuticas, reações adversas dos medicamentos e alergias do doente (3). A validação é efetuada doente a doente, para determinado serviço (ex: medicina A, medicina B, ortopedia A, ortopedia B, cardiologia, especialidades médicas, especialidades cirúrgicas, etc.), gerando automaticamente no SGICM três mapas de distribuição distintos:

- ✓ um pedido para o FDS (*fast dispensing system*) que é um sistema automático de armazenamento e de entrega ao operador, que permite a dispensa selada da medicação individualizada por doente, devidamente identificado e para um período de 24 horas;
- ✓ um pedido para o KARDEX que é um sistema automático de armazenamento e entrega ao operador de doses individuais e devidamente identificadas com DCI, dosagem, lote e validade;
- ✓ um pedido da medicação que não está armazenada nos automatismos e que implica que seja o operador a coletar o produto no armazém, escolhendo obrigatoriamente unidades devidamente identificadas com DCI, dosagem, lote e validade.

A medicação para um período de 24 horas é colocada numa gaveta com o número da cama, nome do doente e número do processo. Estas gavetas são divisíveis com pequenos separadores o que possibilita a organização da medicação por diferentes tomas sendo esta separação responsabilidade dos enfermeiros do serviço. O conjunto das gavetas, em número equivalente ao das camas do serviço constitui um módulo próprio que é transferido do carro de distribuição dos SF para o carro de apoio à equipa de enfermagem do serviço referente. A substituição dos carros ocorre de segunda a sábado em horário definido para cada serviço, tendo em consideração que ao sábado e nas vésperas de feriado, se distribui a medicação prescrita para 48h.

A prescrição de nova medicação, com tomas em horário anterior ao do horário definido para a distribuição, gera alterações à prescrição que, após validação pelo farmacêutico, são entregues por um assistente operacional nos serviços requerentes às 10h, às 12h e às 14:30h. Alterações posteriores à entrega do carro, entre as 17h e as 24h, são distribuídas pelo sistema de vácuo do hospital. A distribuição de carácter urgente é assegurada durante a noite pelo farmacêutico de serviço.

Cada serviço possui um pequeno *stock* de medicamentos, adequado às necessidades próprias do serviço, ao qual pode recorrer em situações pontuais. O débito desta medicação ao doente, pelo enfermeiro que administra a medicação, gera um pedido de reposição de *stock* (designado *stock* avançado) que é da responsabilidade desta unidade. Regularmente os farmacêuticos deslocam-se aos serviços para avaliarem prazos de validade e condições de armazenamento destes *stocks*.

Quando, por alteração do quadro clínico, alta ou transferência do doente para outro serviço, a medicação distribuída não foi administrada é responsabilidade desta unidade

confirmar as condições em que foi devolvida e, após registo da devolução, é arrumada no armazém.

5.2 – Distribuição Tradicional

A distribuição tradicional permite disponibilizar nos diversos serviços desinfetantes e antissépticos, material de penso, injetáveis de grande volume, nutrição artificial e gases medicinais para além de medicamentos. Este setor recebe pedidos para reposição de *stocks* em níveis estabelecidos entre os SF e os restantes serviços ou pedidos extraordinários de acordo com as necessidades emergentes.

5.2.1 – Reposição de níveis

Os pedidos de reposição de níveis chegam aos SF via sistema informático e repartidos em diferentes categorias: desinfetantes e antissépticos, material de penso e injetáveis de grande volume. Um AO do serviço requerente vem aos SF levantar o pedido em dias estabelecidos, de segunda a sexta-feira, sendo necessariamente o pedido efetuado informaticamente no dia anterior, de modo a permitir atempadamente a preparação do mesmo. Serviços com mais consumos têm entregas de diferentes produtos mais que um dia por semana.

Os medicamentos disponíveis no bloco operatório estão arrumados em dois carros de apoio que são trocados nos serviços farmacêuticos para reposição por níveis, em dias pré-estabelecidos. Ao contrário do que acontece com a contagem nos serviços, as unidades existentes são contabilizadas pelos TSDT deste setor e são repostas as unidades em falta.

De referir que, certos produtos de distribuição tradicional como as pomadas, os colírios e os xaropes são distribuídos pela unidade de dose unitária se contiverem antibiótico na sua composição e requerem validação pelo farmacêutico. As insulinas também são distribuídas de formas diferentes conforme a sua apresentação. Assim, as insulinas de frasco são distribuídas pela unidade tradicional enquanto as insulinas de caneta são distribuídas pela unidade de dose unitária.

O débito do que é disponibilizado resulta na atualização de *stocks* e quando se atingem valores que não asseguram este serviço é gerado um pedido de encomenda.

5.2.2 – Pedidos extraordinários

Os gases medicinais e outras necessidades pontuais para além dos níveis definidos são da responsabilidade da distribuição tradicional.

5.3 – Distribuição com circuitos especiais (22-03-2023 a 17-04-2023)

Existem medicamentos cuja toma está associada a um risco acrescido para o doente e que, por isso, são legalmente sujeitos a um circuito próprio de distribuição de modo a garantir uma maior rastreabilidade. É o caso dos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e alguns antibióticos.

5.3.1 – Hemoderivados

Os hemoderivados, sendo um produto de origem humana, têm em si um risco acrescido pela possibilidade de transmitirem doenças infetocontagiosas. Embora sejam sujeitos aos mais diversos ensaios antes de serem libertados para o mercado, a sua distribuição obedece a procedimentos próprios, regulamentados pelo despacho nº 1051/2000 de 14 de setembro, para ser mais fácil a sua rastreabilidade na eventualidade de ser necessário avaliar a relação de causalidade entre a sua administração terapêutica e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue (6). Os ensaios necessários para avaliação de cada lote de hemoderivados, antes de serem distribuídos para o mercado, são da responsabilidade do INFARMED e resultam num certificado de autorização de utilização do lote (CAUL) que acompanha todos os lotes de hemoderivados.

A requisição destes produtos implica o preenchimento de impresso próprio, ainda em papel (Modelo nº 1804 da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S.A.), onde o médico requerente identifica o doente a quem se destinam e o número de unidades necessárias para completar o tratamento, com a devida justificação clínica. É responsabilidade dos SF identificar os lotes distribuídos bem como o CAUL associado e identificar todas as unidades com o nome do doente, número do processo e serviço onde está internado. A cedência é transcrita para o sistema informático e estes produtos são debitados ao doente pelo setor do Ambulatório. São levantados por um AO, que assina o impresso e se identifica através do seu número mecanográfico, ficando a folha “via farmácia” nos SF como registo do que foi entregue. Uma segunda folha, a “via serviço”, acompanha os produtos de modo que seja possível ao enfermeiro registar a administração, ao doente devidamente identificado, de cada unidade (6). As unidades não administradas são devolvidas aos SF e reintroduzidas nos *stocks*. Toda a documentação associada à dispensa de hemoderivados é arquivada por 50 anos.

5.3.2 – Estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos têm um risco acrescido associado ao seu mecanismo de ação, podendo o seu consumo descontrolado ser bastante prejudicial para a saúde do doente criando dependência. Associado ainda ao seu mecanismo de ação, estes produtos são muitas vezes utilizados de forma ilícita sendo necessário um controlo mais apertado da sua distribuição tal como regulamentado pelo Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro (7).

A distribuição destes produtos é assegurada pela distribuição tradicional tendo sido estabelecido um nível de *stock* destes medicamentos entre os SF e os serviços clínicos que deles necessitam. O levantamento destes medicamentos é efetuado pelos enfermeiros do serviço requerente e, tal como nos SF, é obrigatório o armazenamento destes produtos nos serviços clínicos em armário fechado à chave. A sua cedência implica o preenchimento de impressos próprios do CHTV, baseados no modelo, da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A., do Anexo X da portaria nº 981/98 de 8 de junho (8). É necessário um impresso por medicamento e distinguem-se com cores diferentes conforme se trate de psicotrópicos (impresso amarelo) ou estupefacientes (impresso azul). Os impressos são compostos por duas partes destacáveis, que se identificam pelo mesmo número do impresso, ficando uma parte nos SF (a parte superior) e a outra parte

(a inferior) acompanha os medicamentos cedidos. Nas duas partes tem de constar o nome do medicamento, forma farmacêutica, o serviço requerente, o número de unidades cedidas, o lote de todas as unidades, identificação do TSDT que entrega os medicamentos, identificação do enfermeiro que levanta a medicação e data da cedência. A parte que acompanha os medicamentos tem ainda um quadro onde cada enfermeiro identifica o doente, a dose, o dia e a hora da administração assinando depois a mesma. Quando este quadro está completo o enfermeiro dirige-se aos SF para requerer mais medicação e as duas partes com o mesmo número de impresso são anexadas e arquivadas nos SF.

São também os enfermeiros os responsáveis por controlar o *stock* existente no seu serviço, procedendo à devolução de unidades que anteveem que não serão consumidas no tempo útil do prazo de validade. Após se confirmar o devido estado de conservação e integridade das unidades devolvidas as mesmas são registadas no sistema informático o que resulta numa atualização dos *stocks* dos SF ficando disponíveis para posterior distribuição. Todas as saídas e entradas de unidades de psicotrópicos e estupefacientes são registadas numa folha que acompanha o medicamento arrumado no cofre.

Semanalmente é efetuada a contagem de *stocks* existentes nos SF e trimestralmente é enviada para o INFARMED, informaticamente através de plataforma própria, uma lista das unidades consumidas.

5.3.3 – Antibióticos

A distribuição de antibióticos de reserva está sujeita a validação por parte de um farmacêutico e pela Comissão de Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos (CCIRA), de forma a controlar a sua correta administração e o cumprimento rigoroso do esquema terapêutico prescrito e aprovado, com o objetivo de minimizar a aparecimento de resistências associadas ao uso indevido de antibióticos.

6 – Farmacotecnia (17-04-2023 a 20-04-2023)

O setor de Farmacotecnia é responsável pela produção de medicamentos, requisitados pelos clínicos, que não existem no mercado ou na forma farmacêutica requerida ou na dose pretendida ou mesmo com a composição desejada. Torna-se assim necessária a sua manipulação de acordo com as boas práticas do Formulário Galénico Português e das Farmacopeias Portuguesa, Europeia ou mesmo Americana, sendo estes os principais manuais de apoio à prática deste setor.

O laboratório dispõe do material obrigatório, uma hotte e uma câmara de fluxo vertical e recorre, sempre que necessário, às câmaras de fluxo de ar laminar dos SF. Todo o equipamento e material de laboratório é mantido limpo, seco e protegido de qualquer contaminação. No entanto, precede-se à desinfeção do equipamento exposto na bancada, sempre que necessário, antes de qualquer preparação. As matérias-primas estão separadas dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos e os produtos inflamáveis também estão separados, sendo que tudo está organizado por ordem alfabética. Os boletins de análise das matérias-primas, bem como as suas monografias e registo da sua receção, assim como os certificados de conformidade de material de embalagem, são devidamente arquivados após aprovação pelo farmacêutico responsável. Existem ainda as fichas técnicas dos medicamentos manipulados, executados habitualmente pelo setor, onde se descrevem todos os requisitos necessários à correta execução, modo de preparação, descrição do medicamento, ensaios de verificação/controlo de qualidade, condições de acondicionamento, estabilidade, conservação, exemplo do rótulo a emitir, indicações terapêuticas e bibliografia de suporte para a respetiva ficha (9).

No decorrer do estágio, as preparações executadas pelo setor de farmacotecnia foram previamente agendadas, como acontece na maioria das preparações, o que permite garantir a existência do material mais adequado bem como a sua realização nas melhores condições.

O processo tem início com o registo no sistema informático dos manipulados pretendidos gerando-se um lote para o manipulado a produzir e um rótulo com a identificação do doente a que se destina, identificação do produto, composição, lote, data de produção, validade, modo de administração, condições de armazenamento, observações sempre que necessário e identificação da unidade de produção responsável. São impressas as fichas técnicas de preparação do manipulado onde consta a sua identificação, todos os reagentes e materiais necessários para o número total de preparações (registando-se

sempre os lotes do que se utiliza), a descrição de todos os passos necessários à correta execução e onde se registam as massas efetivamente pesadas e volumes medidos, sendo assinadas pelo técnico responsável pelas medições e pelo farmacêutico que as valida. Regista-se ainda nestas fichas os testes de verificação efetuados ao manipulado. Após a validação dos mesmos procede-se ao correto acondicionamento e rotulagem do manipulado. A impressão das fichas técnicas de preparação e das etiquetas em duplicado resulta num arquivo físico tornando sempre possível a rastreabilidade do que é produzido.

Pude acompanhar a produção dos seguintes manipulados:

- ✓ preparação das doses individuais para administração intravítrea de Aflibercept em CFALV assegurando a total esterilidade das preparações bem como a segurança do farmacêutico que manipula e do farmacêutico que apoia. Aflibercept é uma proteína de fusão recombinante com afinidade mais elevada para o fator de crescimento endotelial vascular-A que os seus recetores naturais e é utilizada, por exemplo, para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade ou perda de visão devida a edema macular ou neovascularização coroideia;
- ✓ colírios estéreis de cefuroxima 10 mg/ml, uma concentração inferior à existente no mercado, para administração intracamerular como medida profilática na cirurgia da catarata (para prevenção de endoftalmite). Esta preparação é executada por um TSDT e controlada por outro TSDT, devidamente equipados, em CFALH uma vez que o requisito necessário é assegurar a esterilidade do manipulado;
- ✓ colírios estéreis de ciclosporina a 0,5 mg/ml, um imunossupressor utilizado no transplante da córnea, queratopatia autoimune crónica e síndrome da secura autoimune. Esta preparação é executada tal como o colírio anterior;
- ✓ preparação não estéril de colutório de nistatina composta (com lidocaína) para o tratamento de mucosites orais em doentes imunodeprimidos como é o caso dos doentes oncológicos sujeitos a tratamentos de radio e/ou imunoterapia. Esta preparação é executada no laboratório pelo TSDT, devidamente equipado, e é supervisionada pelo farmacêutico.
- ✓ preparação não estéril de pomada de metoxsaleno a 0,05% a partir de comprimidos de metoxsaleno para utilização em tratamento da psoríase com fotoquimioterapia uma vez que, sendo um agente fotossensibilizante, aumenta a reatividade da pele às radiações ultravioletas entre 320 e 340 nm. A manipulação

é executada por um TSDT devidamente equipado e supervisionada pelo farmacêutico ocorrendo em condições de exposição mínima à luz.

7 – Gestão e Aprovisionamento (20-04-2023)

A escolha e aquisição de todo o arsenal terapêutico existente no hospital está diretamente relacionada com a eficácia das medidas terapêuticas praticadas e deve fundamentar-se na melhor escolha possível, com os recursos disponíveis, atingindo assim a máxima eficiência.

Diariamente são gerados pedidos de encomenda, cuja real necessidade é confirmada pelo farmacêutico responsável. Este analisa a ficha do produto solicitado, no programa informático dos SF, e avalia o seu consumo médio mensal no último ano de forma a estimar o valor a encomendar, normalmente para o período de um mês. Todos os produtos a adquirir devem constar do “Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde”, sendo que a grande maioria das aquisições é da responsabilidade de uma entidade pública empresarial designada “Serviços Partilhados do Ministério da Saúde” (SPMS) que estabelece os designados “contratos públicos de aprovisionamento”. Cabe à SPMS assegurar a prestação de serviços comuns a todas as entidades que integram o Serviço Nacional de Saúde (SNS), nomeadamente as compras e logística, gestão financeira, recursos humanos especializados e os sistemas de tecnologia de informação e comunicação.

A aquisição de produtos não negociados pela SPMS é da responsabilidade do Serviço de Aprovisionamento e Logística (SAL) do CHTV e resulta de ajustes diretos ou concursos públicos com laboratórios que apresentam as melhores condições de aquisição. Conforme o montante em causa, estes concursos são validados pela direção do SAL (para os montantes mais reduzidos), pelo vogal do CA responsável pelo SAL e SF (para valores intermédios) ou, no extremo e para os valores mais elevados, pelo CA do CHTV.

Produtos de consumo muito reduzido e valor insignificante, são adquiridos diretamente a um armazenista à responsabilidade dos SF.

8 – Receção de Encomendas e Armazenamento (21-04-2023)

A receção das encomendas inicia-se com o levantamento das mesmas, no cais de descarga do hospital, por parte dos AO. As unidades transportadas para o local de receção dos SF são validadas por um TSDT que confirma a concordância entre a quantidade rececionada, as condições de transporte, lote e prazo de validade de tudo o que é entregue com o que vem mencionado na guia de remessa ou fatura. Posteriormente faz a correspondência entre o documento que acompanha os produtos rececionados e a nota de encomenda. Toda esta informação é introduzida no sistema informático resultando em atualizações de *stock*. As entregas podem ser totais ou parciais ficando, neste caso, a nota de encomenda pendente. Após introdução no sistema, também se deve confirmar o tempo de consumo médio dos produtos rececionados com prazo de validade mais curto de modo a validar a sua aceitação. Os produtos que são acompanhados por um certificado de análise implicam a aceitação do mesmo de acordo com os critérios estipulados. É necessário confirmar ainda a presença de documentação obrigatória em determinados produtos como o Certificado de Autorização de Utilização do Lote para os hemoderivados ou o Anexo VII da Portaria nº 981/98 de 8 de junho, no caso de psicotrópicos e/ou benzodiazepinas (8).

Após registo de tudo o que foi rececionado é preciso imprimir rótulos para a identificação de todas as unidades medicamentosas que não estão identificadas. São assim impressos autocolantes com DCI, dosagem, lote e validade.

Todos os produtos são depois armazenados no respetivo local que, no caso do hospital de Viseu, pode ser o armazém central dos SF (para a maioria dos produtos), a distribuição tradicional, o armazém de apoio ao Ambulatório (para medicamentos de distribuição exclusiva por este setor) e o armazém da UCPC. Em todos os armazéns estão asseguradas condições de temperatura (< 25°C) e humidade (< 60%) ideais e não há exposição direta à luz solar (9). Em todos os casos existem separações por classes terapêuticas, como é o caso dos antibióticos, anti-retrovirais, ansiolíticos e benzodiazepinas, desinfetantes, material de penso, soros de grande volume ou bolsas de nutrição artificial parentérica, mas todos os produtos são armazenados por ordem alfabética colocando-se sempre mais acessível os produtos de validade mais curta ou já existentes no armazém obedecendo ao princípio do primeiro a expirar primeiro a sair (FEFO do inglês “*first expire - first out*”). As placas de identificação dos produtos nas

prateleiras também obedecem aos critérios de identificação de medicamentos designados LASA, do inglês “*look alike - sound alike*”, escrevendo-se com letras maiúsculas e a negrito as letras estipuladas para facilitar a diferenciação dos medicamentos. Os estupefacientes e psicotrópicos são armazenados num cofre em sala própria. Todos os medicamentos que se conservam no frio são armazenados na arca frigorífica por classes terapêuticas e por ordem alfabética. Os citotóxicos que se armazenam à temperatura ambiente são armazenados em armário próprio na sala de apoio à UCPC.

De referir que os medicamentos que se destinam ao FDS são previamente desblisterados e que a necessidade de dosagens não disponíveis no mercado, e que se obtêm por partição das unidades existentes de dosagem superior, são sujeitas a reembalamento efetuado pelo próprio equipamento. Dado a manipulação da forma farmacêutica inicial, este processo implica a atribuição de um novo lote com novo prazo de validade, tornando-se sempre possível a rastreabilidade do medicamento.

Este setor é ainda responsável por enviar para o hospital de Tondela todos os produtos requisitados via on-line em dia certo da semana, sendo que os soros de grande volume são entregues diretamente no hospital de Tondela pelas empresas transportadoras.

Também a gestão dos empréstimos obtidos e concedidos (quer com outros hospitais públicos ou privados de Viseu ou de outra cidade, quer com farmácias comunitárias se tal se justificar) é responsabilidade deste setor. A troca ou devolução de produtos ao fornecedor bem como recolhas impostas pela entidade reguladora são ainda tarefas a cargo do setor de receção e armazenamento.

9 – Comissões (24-04-2023)

As comissões técnicas hospitalares são órgãos constituídos por pessoal especializado e funcionam como entidades de referência e consulta para o CA do hospital sempre com o propósito de garantir os melhores cuidados de saúde para o doente. As suas deliberações são solicitadas sempre que necessário, mas também podem ser voluntárias e, para determinadas comissões, e após aprovação pelo CA, tornam-se vinculativas na prática corrente do hospital.

Das quatro comissões de carácter obrigatório para as entidades de natureza hospitalar, são três as que contam com a presença obrigatória de farmacêuticos.

9.1 – Comissão de Farmácia e Terapêutica

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), regida pelo despacho nº 2325/2017 de 17 de março, tem por objetivo “propor (...) as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos (...) apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica” (10).

É constituída por igual número de médicos e farmacêuticos, com um mínimo de seis elementos e máximo de dez, em função do número de medicamentos existentes e prescritos na instituição. A CFT do CHTV conta com quatro farmacêuticos, incluindo a Diretora dos SF, e é presidida pelo Diretor Clínico do hospital. Os membros da comissão são nomeados, pelo CA, por um período de três anos e contam com o apoio de um secretário. Reúne ordinariamente uma vez por mês e cada farmacêutico tem quatro horas semanais de dispensa do exercício de funções para colaborar com a comissão. As suas deliberações são vinculativas para a instituição (10).

São competências da CFT “atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF; pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita (...); selecionar (...) entre as alternativas terapêuticas previstas no FNM a lista de medicamentos que serão disponibilizados pela instituição (...); monitorizar os dados resultantes da utilização de medicamentos e outras tecnologias de saúde (...); representar a instituição na articulação com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e colaborar com a mesma (...); analisar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica (...); monitorizar a prescrição interna de medicamentos e de meios complementares de diagnóstico e terapêutica (...); o envio regular de informação sobre a prescrição e sobre a dispensa de medicamentos; diligenciar a promoção de estratégias efetivas na utilização racional do medicamento na instituição; colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância (...); articular com as diferentes comissões com responsabilidades no âmbito do medicamento (...) e propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência” (10).

9.2 – Comissão de Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos

A Comissão de Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos (CCIRA), tem por objetivo o cumprimento a nível hospitalar do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) tal como definido pelo despacho nº 10901/2022 de 8 de setembro. São objetivos do PPCIRA “a redução da incidência de infeção associada a cuidados de saúde, a promoção do uso correto e responsável de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência adquirida a antimicrobianos”. Funciona assim como uma unidade local de execução do PPCIRA, a par dos agrupamentos de centros de saúde, unidades locais de saúde e unidades de internamento da rede nacional de cuidados continuados integrados pertencentes ao SNS. A execução deste Programa é ainda controlada a nível central através da Direção Nacional do Programa, integrada na Direção Geral de Saúde (DGS) e a nível regional através das Unidades Regionais (UR) que integram cada Administração Regional de Saúde e que reportam à Direção Nacional do Programa (11).

É uma comissão multidisciplinar incluindo obrigatoriamente um patologista clínico ou microbiologista, farmacêuticos, enfermeiros e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção. Um farmacêutico dos SF do CHTV participa nesta comissão. O diretor (médico) e o gestor (enfermeiro) devem ter a totalidade do seu horário dedicado à comissão nos hospitais com mais de 150 camas (11).

São competências da CCIRA “promover e supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos; garantir o cumprimento obrigatório dos programas de vigilância epidemiológica de infeção (...); garantir o cumprimento de precauções básicas de controlo de infeção (...); promover práticas locais de isolamentos (...); garantir o retorno da informação sobre vigilância epidemiológica (...) às unidades clínicas; garantir o cumprimento das normas e orientações nacionais do PPCIRA e da DGS e colaborar com as UR-PPCIRA e com a Direção Nacional (...); colaborar no processo de notificação das doenças de declaração obrigatória; promover a investigação de possíveis surtos (...); promover aquisição de conhecimento nesta área (...); ter como interlocutores privilegiados o diretor de serviço e o enfermeiro-chefe da cada serviço clínico (...) e integrar as suas atividades no plano e relatório anual de atividades da UR-PPCIRA e da Direção Nacional do PPCIRA” (11).

9.3 – Comissão de Ética para a Saúde

A Comissão de Ética para a Saúde (CES), regulamentada pelo Decreto-Lei nº 80/2018 de 15 de outubro, tem como principal missão “proceder à análise e reflexão sobre questões relacionadas com a ética e bioética” assegurando o cumprimento do “princípio da dignidade da pessoa humana, (...) exercício dos seus direitos fundamentais, bem como a integridade, confiança e segurança dos procedimentos em vigor na respetiva instituição” (12).

É constituída por um número ímpar de membros, entre 5 a 11 elementos de diferentes áreas profissionais incluindo medicina, direito, filosofia/ética, teologia, enfermagem, ciências farmacêuticas e outras “que garantam os valores culturais e morais da comunidade, de acordo com o objetivo da instituição”. Os seus membros são escolhidos na instituição e fora dela sendo permitido consultar técnicos ou peritos não pertencentes à comissão sempre que o assunto o justifique. Um farmacêutico dos SF do CHTV participa na CES da instituição. O presidente e o vice-presidente são eleitos entre os membros nomeados. A comissão exerce funções por um período de quatro anos e reúne por convocatória pelo menos uma vez por mês. As suas deliberações são aprovadas por maioria simples tendo o presidente, ou na sua ausência o vice-presidente, voto de qualidade em caso de empate. É um órgão com independência técnica e científica, mas de natureza meramente consultiva, isto é, os pareceres emitidos não têm carácter vinculativo nas instituições prestadoras de cuidados de saúde. Os membros da CES têm dispensa do exercício de funções pelo tempo que a comissão considerar necessário para “assegurarem o trabalho conducente à prossecução da missão da comissão”. Todos os seus membros, consultores e secretário “estão sujeitos ao cumprimento de deveres de confidencialidade e proteção dos dados pessoais a que tenham acesso no exercício da sua atividade, mesmo após o termo das mesmas” (12).

São competências da CES “zelar (...) pela observância de padrões de ética, salvaguardando o princípio da dignidade e integridade da pessoa humana; emitir (...) documentos (...) sobre questões éticas relacionadas com as atividades da respetiva instituição (...); elaborar documentos de reflexão sobre questões de bioética de âmbito geral (...); colaborar (...) com outras entidades relevantes na âmbito da ética e bioética (...); promover ações de formação (...) e pronunciar-se sobre a elaboração de documentos institucionais (...). Para além destas, as comissões de ética das instituições com prática clínica assistencial são obrigadas a “zelar pelo respeito dos princípios éticos da dignidade da pessoa humana, da beneficência, da justiça e da autonomia pessoal na prestação de

cuidados de saúde; colaborar com os serviços e profissionais da instituição envolvidos na prestação de cuidados de saúde, no domínio da ética; zelar pela proteção e pelo respeito dos direitos e deveres dos utentes e dos profissionais de saúde da instituição; prestar assistência ética e mediação na tomada de decisões que afetam a prática clínica e assistencial; assessorar, numa perspetiva ética, a tomada de decisões de saúde, organizativas e institucionais; elaborar orientações e recomendações nos casos e nas situações que gerem ou possam gerar conflitos éticos colocados pela prática clínica”; e, por último, “verificar o cumprimento dos requisitos éticos legalmente estabelecidos”. De referir que “no exercício das suas competências, as comissões de ética ponderam, em especial, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos, assim como nas convenções, declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar” (12).

10 – Outras Atividades em Farmácia Hospitalar

No decorrer deste estágio, tive a oportunidade de participar, acompanhar e inteirar-me de outras atividades do farmacêutico em farmácia hospitalar que, embora presentes e reconhecidas como atividades dos SF, não constituem setores de atividade neste hospital.

10.1 – Informação de medicamentos

Conscientes da necessidade de manter sempre atualizada e compilada a diversa informação técnica e científica sobre as várias moléculas disponíveis no hospital, os farmacêuticos dos SF elaboram documentos de divulgação de informação, aos vários profissionais de saúde e aos doentes, de modo a assegurar uma terapêutica eficaz, segura e racional. Com estes documentos pretende-se proporcionar, em tempo útil, informação científica, rigorosa, objetiva e independente, que resulta de uma pesquisa corretamente selecionada e avaliada (3).

10.1.1 – Interações medicamentosas

Foi-me solicitado que colaborasse num trabalho de compilação de interações medicamentosas clinicamente relevantes para os fármacos que existem no hospital. Este documento está organizado por ordem alfabética e fiquei responsável pelas moléculas cuja designação comum internacional se inicia pela letra T. Recorri aos documentos “Resumo das Características do Medicamento” e à aplicação “Medscape” (opção “drug interaction checker”) para elaborar o documento.

10.1.2 – Apresentação e parametrização de protocolos de quimioterapia

A aplicação de novos protocolos de quimioterapia implica a parametrização do protocolo no sistema informático do hospital de modo a facilitar a sua prescrição, elaboração e administração. Enquanto estagiei na UCPC pude acompanhar a parametrização de um novo protocolo terapêutico relativo à administração conjunta de obinutuzumab (anticorpo monoclonal anti-CD20 dos linfócitos B) e venetoclax (inibidor potente e seletivo da proteína anti-apoptótica BCL-2 presente no linfoma das células B) no tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados (13). A complexidade do protocolo, com titulação de dose de venetoclax, só possível em função de parâmetros bioquímicos, implicou um trabalho conjunto com enfermeiros e médicos, cabendo ao farmacêutico a apresentação do novo protocolo introduzido no sistema, para que possa ser devidamente prescrito pelos clínicos e aplicado pelos enfermeiros.

10.2 – Formação

A participação em ações de formação, organizadas por entidades credenciadas, é um dos recursos do farmacêutico para se manter sempre atualizado.

No período de estágio assisti a duas ações de formação que decorreram no hospital e que apresento de seguida.

10.2.1 – Unidade Nacional de Compounding Fresenius Kabi

A nutrição artificial parentérica é uma opção terapêutica necessária para muitos doentes em ambiente hospitalar, de modo a evitar estados de malnutrição que possam advir de condições clínicas que impeçam a ingestão oral de alimentos. O aporte insuficiente de nutrientes condiciona a evolução da patologia bem como o sucesso da terapêutica instituída, já que pode resultar numa disfunção de órgãos, que agrava a morbilidade e mortalidade.

Diversos hospitais possuem uma unidade de preparação de bolsas de nutrição parentérica onde aditivam bolsas de produção industrial, com os suplementos necessários em função da condição clínica do doente. Estas bolsas garantem o aporte de hidratos de carbono, proteínas e lípidos podendo adicionar-se oligoelementos, vitaminas hidro e/ou lipossolúveis, eletrólitos ou aminoácidos. Os SF do CHTV não aditivam bolsas de nutrição parentérica, limitando-se a distribuir as bolsas requisitadas e que, dentro das várias opções adquiridas pelo hospital, suprimem da melhor forma as necessidades do doente.

A Fresenius Kabi é uma empresa de prestação de cuidados de saúde global especializada em medicamentos, nutrição clínica e em tecnologias para perfusão e transfusão. Possui 13 centros de Compounding, espalhados pelo globo, especializados na elaboração de fórmulas magistrais para nutrição parentérica, contando com uma unidade em Portugal desde 2022. O processo tem início com a prescrição médica e validação farmacêutica, em aplicação própria, a nível hospitalar. Cabe à unidade de Compounding avaliar a compatibilidade, a estabilidade e atribuir um prazo de utilização. Uma ordem de produção leva ao fabrico e rotulagem das bolsas de nutrição parentérica individualizadas e ajustadas às necessidades nutricionais de cada doente em particular que, após reunidas as condições de libertação de lote, são devidamente acondicionadas para entregar na instituição ou mesmo diretamente na casa do doente (14).

Um pequeno grupo de colaboradores desta unidade deslocou-se ao hospital de Viseu para divulgar este serviço, destacando a segurança na produção, a eficiência, a flexibilidade e o controlo de custos, como benefícios da externalização deste serviço.

10.2.2 – Teclistamab: um novo anticorpo monoclonal no tratamento do mieloma múltiplo

A constante evolução científica, quer no que diz respeito ao conhecimento de mecanismos de ação e processos patológicos, quer referente aos avanços tecnológicos, traduz-se no aparecimento regular de novas moléculas que se apresentam cada vez mais promissoras no tratamento das mais diversas doenças. O serviço de hematologia do CHTV pretendia acrescentar um novo anticorpo monoclonal às opções disponíveis para o tratamento do mieloma múltiplo e um elemento do laboratório responsável pela sua produção e comercialização (Janssen-Cilag International N.V.) deslocou-se ao hospital para divulgar informação clínica e farmacológica sobre o mesmo. O teclistamab é um anticorpo monoclonal anti-recetor de CD3 que está presente nos linfócitos T e nos linfócitos B produtores de antigénio, presentes no mieloma múltiplo. Tem uma AIM condicional para o tratamento de 4^a linha do mieloma múltiplo refratário (15).

Na apresentação dirigida aos farmacêuticos, para além de uma breve apresentação dos resultados clínicos obtidos em ensaios clínicos, foram apresentados os protocolos de administração, reações adversas mais frequentes, medicação adjuvante necessária, custo do medicamento, indicação de internamento obrigatório, possibilidade de adquirir o medicamento pelo programa de acesso precoce, etc. Este tipo de apresentações capacitam o farmacêutico com informação essencial para deliberar, de forma consciente e objetiva, sobre a sua aprovação pela CFT.

10.3 – Farmacovigilância

Subjacente à própria definição de fármaco, cujo termo deriva do grego “pharmakon” que designa qualquer substância que atua no organismo humano seja como remédio seja como veneno, a administração destas moléculas requer o controlo apertado dos seus efeitos para que se suspenda a sua administração sempre que a mesma não se apresente benéfica para o doente. O farmacêutico, tal como outros profissionais de saúde, tem assim o dever de monitorizar e notificar suspeitas de reações adversas que se manifestem e se comprovem resultar do uso de determinados medicamentos.

No decorrer do estágio, pude constatar que os farmacêuticos dos SF se preocupam em acompanhar o processo de notificação de reações adversas à entidade reguladora do medicamento. No caso em concreto um enfermeiro notificou reações adversas observadas, após a administração de anticorpos monoclonais (rituximab e enfortumab), em doentes sujeitos a protocolo de quimioterapia em hospital de dia. A notificação foi processada no portal do INFARMED e os SF foram questionados sobre a marca comercial, laboratório responsável pela produção, dose administrada, lote e prazo de validade dos medicamentos associados à reação reportada.

10.4 – Medicamentos de terapia avançada

Os medicamentos de terapia avançada são medicamentos recentes no mercado e que constituem uma nova abordagem terapêutica no tratamento de patologias raras e outras. Há três grandes tipos de medicamentos de terapia avançada (16):

- ✓ medicamentos de terapia génica: permitem a introdução no organismo de genes recombinantes com propósito terapêutico, profilático ou de diagnóstico. Com a introdução de novos genes é possível regular, reparar, substituir, adicionar ou eliminar sequências genéticas do doente.
- ✓ medicamentos de terapia celular somática: consistem em células ou tecidos manipulados resultando em características ou funções biológicas distintas das originais. São usados para curar, diagnosticar ou prevenir doenças.
- ✓ medicamentos de engenharia de tecidos: contêm células ou tecidos modificados de forma a reparar, regenerar ou substituir o tecido humano lesado.

No CHTV administra-se o Alofisel (nome comercial) que é um medicamento de terapia celular somática utilizado no tratamento de fístulas perianais complexas em adultos com doença de Crohn luminal não ativa ou moderadamente ativa, sem resposta às terapêuticas convencionais e biológicas. Este medicamento contém uma expansão de células de mesênquima humano obtidas a partir de células de tecido adiposo e que se designam darvadstrocel. A ação imunomoduladora e anti-inflamatória destas células permite reduzir a inflamação presente na fístula resultando na sua cicatrização (17). Foi o primeiro medicamento com células estaminais alogénicas aprovado no espaço europeu. Apresenta-se em forma de suspensão para injeção e a sua administração direta na fístula ocorre em bloco operatório. Dois farmacêuticos dos SF do CHTV estão

habilitados para acompanhar a sua administração e estão responsáveis por manipular, ceder o medicamento e proceder à contagem da viabilidade celular da suspensão, validando a dose administrada.

11 – Conclusão

O estágio em farmácia hospitalar nos SF do CHTV foi um período de grande aprendizagem profissional e acadêmica, diferenciando-se da formação de base da faculdade, quer porque foi a primeira experiência de integração na rotina diária de um farmacêutico hospitalar, quer porque percebi a responsabilidade inerente às suas funções e a necessidade em se manter permanentemente atualizado em relação às novas moléculas e abordagens terapêuticas que aparecem quase diariamente no mercado.

O farmacêutico é visivelmente o profissional de saúde do hospital mais especializado no medicamento e a sua atividade revela-se fundamental para o exercício da atividade médica. Assim, a interação com o clínico é uma prática recorrente e benéfica para os doentes.

12 – Bibliografia

1. Centro Hospitalar Tondela Viseu. Plano de Atividades e Orçamento 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.chtv.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/24/2022/10/Plano-Atividades-e-Orçamento-2022.pdf>
2. Formulário Nacional de Medicamentos [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/>
3. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 1ª. Ordem dos Farmacêuticos; 1999.
4. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos. 1ª ed. Ordem dos Farmacêuticos; 2013.
5. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/48-2016-73934158>
6. Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho-conjunto/1051-2000-3623673>
7. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>
8. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.º+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
9. Formulário Galénico Português. 2ª ed. 2005.
10. Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/2061-c-2013-2018433>
11. Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/10901-2022-200789503>
12. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro [Internet]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880>
13. RCM Venclyxto [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
14. Fresenius-Kabi [Internet]. Disponível em: <https://www.fresenius-kabi.com/pt/>

15. RCM Tecvayli [Internet]. Disponível em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pt.pdf
16. Simões S. Curso on-line Medicamentos de Terapia Avançada. APEF; 2023.
17. RCM Alofisel [Internet]. Disponível em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_pt.pdf

Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1 – A Farmácia Comunitária

Desde o século XV que há registo em Portugal de espaços comerciais, designados de boticas, onde o cidadão podia adquirir remédios para os seus males na sua maioria derivados de plantas e manipulados pelo boticário. Estas plantas ou poções de uso medicinal e mágico, com capacidades para atuar no organismo no sentido benéfico ou maléfico, encontram no termo grego “pharmakon” a melhor designação. Do mesmo modo o “pharmakéus” era o “mágico e envenenador” que dominava este saber. A botica era assim a oficina onde o farmacêutico manipulava e dispensava os seus fármacos (1).

Estas lojas estão na origem das atuais farmácias comunitárias que são reconhecidas por todos como o espaço onde o utente pode adquirir a sua medicação, hoje maioritariamente produzida pela indústria, recorrendo a moléculas sintetizadas com base no conhecimento científico. A aceitação destes espaços como locais de promoção da saúde e bem-estar dos utentes resultou no alargamento dos seus serviços além da dispensa de medicamentos. O âmbito, deveres e direitos desta atividade são regidos, na atualidade, pelo Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (e suas posteriores alterações) que constitui o “regime jurídico das farmácias de oficina” (RJFO) (2).

A farmácia comunitária é hoje vista como um local indispensável na prestação de cuidados de saúde de proximidade, sendo o farmacêutico comunitário a figura mais capacitada para tal, dentro da farmácia. Embora o farmacêutico esteja habilitado para

exercer a sua atividade em outras áreas relevantes para a saúde pública esta é a sua face mais visível, reconhecida e primordial.

Compreende-se assim que o percurso académico de todos os farmacêuticos passe por conhecer de perto esta realidade sendo o estágio em farmácia comunitária obrigatório para todos os estudantes do mestrado integrado em ciências farmacêuticas.

Ao longo de 12 semanas, pude vivenciar o dia a dia de uma farmácia comunitária, numa experiência de consolidação dos vários conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico e de grande aprendizagem da qual destaco, o aconselhamento farmacêutico direto ao utente, como o culminar de um percurso gratificante de prestação de um serviço realmente útil.

No presente relatório pretendo abordar as atividades realizadas e competências adquiridas ao longo do estágio.

2 – A Farmácia Gama

A Farmácia Gama (FG), fundada em meados do século passado, localiza-se na Avenida Emidio Navarro nº 94-96, uma zona bastante movimentada da cidade de Viseu, não só porque se encontra no ponto de convergência de duas artérias de ligação da cidade a povoações periféricas (a norte e a oeste da cidade), mas também porque está integrada numa zona com elevada densidade populacional e adjacente a vários pontos atrativos e movimentados como o mercado semanal, uma clínica médica com várias especialidades, uma escola secundária, um teatro, um museu, um centro de dia e outros comércios.

Pude constatar que tem um grupo de utentes bastante diversificado em idade, condição socioeconómica e nível de formação o que tornou a experiência mais abrangente. Não só atrai utentes casuais graças à sua localização, como tem um grupo significativo de utentes fidelizados à farmácia, que reconhecem o aconselhamento farmacêutico praticado como uma mais-valia da FG.

Adquirida por trespasse ao seu fundador, o Dr. Heitor Gama Castelo Branco, em 1974, pela mãe do atual proprietário, a farmacêutica Dra. Maria Luísa Saraiva Cabral Costa, tem sofrido ao longo dos anos as necessárias alterações para servir da melhor forma os seus utentes, destacando-se o alargamento das suas instalações, a aquisição de

equipamento automático de arrumação de medicamentos e a prestação de serviços de saúde que fazem a diferença na vida dos utentes. Se nos tempos iniciais da sua implementação no mercado se podia destacar a preparação de manipulados e a cedência de medicamentos de uso veterinário como áreas de significativa importância da sua atividade, a verdade é que a diminuição de prescrições de fórmulas magistrais e a limitação da venda de grande parte dos medicamentos para animais só com prescrição por médico veterinário não se traduziu numa diminuição do volume de negócio graças à capacidade demonstrada de adaptação às exigências dos seus mais diversos utentes.

2.1 – Espaço exterior

De acordo com os artigos 27º e 28º do regime jurídico das farmácias de oficina, as farmácias estão obrigadas a divulgar no seu exterior determinadas informações consideradas “relevantes no relacionamento com o utente” como a identificação do espaço comercial como “Farmácia”, cruz verde que deve estar acesa nos períodos de serviço, identificação do Diretor Técnico (DT), o horário de funcionamento e a lista das farmácias em serviço permanente no concelho onde se localizam. Para além destas informações, a FG divulga o número nacional do “Serviço de Assistência Farmacêutica” (1400) a funcionar no período em que a farmácia está encerrada ao público, para ajudar os utentes a encontrar a farmácia mais próxima que dispõe dos medicamentos que lhes foram receitados.

A FG conta na fachada principal com três montras onde publicita os diversos produtos que vende, de acordo com um plano semanal ou quinzenal decidido atempadamente com as marcas publicitadas, e que vai variando tendo em consideração as necessidades sazonais manifestadas pelos utentes (desde os antialérgicos na primavera, os protetores solares no verão, e as pastilhas para a garganta irritada ou xaropes para a tosse no outono e inverno). Na fachada lateral tem uma montra dedicada ao material ortopédico disponível na farmácia.

2.2 – Espaço Interior

O espaço físico da FG está distribuído por dois pisos sendo o piso térreo o principal espaço da farmácia. Este divide-se entre a zona de atendimento ao público, com acesso pela porta da fachada principal, e a área designada de “back-office” onde se desenvolve toda a atividade inerente ao setor e fundamental para um bom atendimento, destacando-se como atividades principais a aquisição, receção, arrumação e gestão de todas as encomendas. O acesso ao “back-office” é assegurado por uma porta na fachada lateral, não interferindo com o atendimento. Num piso inferior conta ainda com uma cave onde se arruma a maioria dos medicamentos não sujeitos a receita médica e os produtos de cosmética e higiene corporal.

No cumprimento do artigo 29º do RJFO a FG dispõe de instalações adequadas de modo a assegurar “a segurança, conservação e preparação dos medicamentos” bem como “a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e respetivo pessoal”. Para tal, o espaço está dividido em diferentes áreas incluindo as de carácter obrigatório nomeadamente a sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado.

2.2.1 – Sala de atendimento ao público

A área de atendimento ao público é composta por 6 postos de atendimento na zona oposta à entrada (com porta automática ao nível do chão). Até lá, existem prateleiras de exposição dos mais diversos produtos incluindo capilares, produtos para grávidas, pós-parto e puericultura, leites em pó, suplementos alimentares, dietéticos, produtos de podologia, de higiene corporal e produtos de dermocosmética. Por trás dos postos de atendimento estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica, organizados por classe terapêutica, produtos de higiene oral, produtos homeopáticos e de fitoterapia, suplementos alimentares e produtos de uso veterinário. Vários dispositivos médicos como termómetros, seringas ou compressas estão arrumados em gavetas.

Esta disposição pretende não só facilitar o atendimento, com o rápido acesso aos medicamentos de venda livre (que levam diariamente à farmácia um número significativo de utentes), como proporciona aos utentes o acesso direto a produtos de

saúde de uso diário, ou outros produtos que podem desconhecer, mas que se tornam apelativos nesta divulgação passiva, enquanto se dirigem à zona de atendimento.

2.2.2 – Back-office

Na retaguarda da área de atendimento, ainda no mesmo piso, a FG conta com uma sala de atendimento ao utente onde decorrem consultas semanais de nutrição e alguns rastreios que se conseguem proporcionar aos utentes (numa ação conjunta da farmácia com outros promotores); prateleiras de arrumação de medicamentos e outros produtos de saúde; laboratório; instalações sanitárias para os funcionários; sala de arrumos; copa; gabinete de apoio à gestão; zona de receção e conferência de encomendas; frigorífico; espaço de armazenamento automático de medicamentos (robot ROWA); instalações sanitárias para os utentes; gabinete de atendimento ao utente e o gabinete do DT. Conta ainda com uma cave no piso inferior, para arrumação de vários produtos.

2.3 – Recursos Humanos

A equipa da FG é uma equipa diversificada com profissionais empenhados e com tarefas bem distribuídas de modo a, em conjunto, atingirem o melhor resultado ao serviço dos utentes. Tal como previsto nos artigos 23º e 24º do regime jurídico das farmácias de oficina, o quadro de pessoal da FG é composto por farmacêuticos e profissionais não farmacêuticos, nomeadamente:

- ✓ Dr. António Carlos Costa (filho da Dra. Maria Luísa), farmacêutico, Diretor Técnico e responsável pelo Sistema de Gestão e Qualidade;
- ✓ Dra. Filipa Antunes, farmacêutica adjunta, responsável pelos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos; medicamentos manipulados e medicamentos em proximidade.
- ✓ Dra. Ana Lúcia Bártolo, farmacêutica, fundamental no apoio à gestão e responsável pelo aprovisionamento;
- ✓ Carolina Almeida, técnica de farmácia responsável pelo site da FG;
- ✓ Cristina Matos, técnica de farmácia responsável pela receção de encomendas diárias e arrumação de encomendas;

- ✓ Helena Melo, auxiliar de farmácia e responsável pelo receituário;
- ✓ Paula Rodrigues, administrativa responsável pela receção de encomendas diretas, devoluções, conferências de prazos de validade e stocks.

Todos os elementos utilizam um cartão de identificação (com nome e título profissional) e, à exceção do DT e da administrativa, todos fazem atendimento ao público. Posso dizer que aprendi com todos os elementos da equipa, graças à disponibilidade sempre manifestada bem como à especificidade de cada um.

2.4 – Equipamentos gerais e específicos da farmácia

Nos dias de hoje, a atividade desenvolvida nas farmácias comunitárias está bastante facilitada comparativamente à realidade há poucas décadas, devido à informatização de todo o processo. Como equipamento geral existente na farmácia destacam-se os computadores, leitores óticos e leitores do cartão de cidadão (existentes em todos os postos de atendimento) e as impressoras (incluindo impressoras de recibos, impressora de preços dos produtos expostos nas prateleiras, impressora de etiquetas autocolantes com posologia e impressora com etiquetas autocolantes de códigos de barras para marcação de preços nos produtos que não trazem preço impresso).

Para além do frigorífico, a farmácia está ainda equipada com termohigrómetros nas áreas de arrumação, de modo a garantir as melhores condições de preservação dos produtos disponíveis.

Como equipamento específico da FG, destaco na área de atendimento, uma máquina dispensadora de senhas, logo à entrada, que permite a gestão do atendimento pelo próprio utente, que pode seleccionar entre o atendimento geral e o prioritário; o caixeiro automático que facilita o pagamento e os trocos no ato da compra; terminais de pagamento automático; uma balança para uso dos utentes sem necessária intervenção dos funcionários; uma cadeira/poltrona onde os utentes podem aguardar pela sua vez no atendimento; sistema de videovigilância e sistema de som que proporciona música ambiente.

O gabinete de apoio ao utente está equipado com um medidor automático da tensão arterial; dispositivos de medição de glicémia e INR e um COBAS® b 101, aparelho utilizado para quantificar o colesterol, triglicéridos, col-HDL e col-LDL. A amostra de

sangue necessária para a medição dos parâmetros bioquímicos é uma pequena quantidade de sangue obtida normalmente por punção da ponta lateral do dedo médio.

Para o controlo da temperatura do frigorífico a FG adquiriu uma sonda automática que regista os valores em tempo real e é conetável com um sistema operativo próprio que torna possível descarregar e gravar os valores registados bem como a sua programação conforme o plano estipulado.

No laboratório, e para além do equipamento mínimo obrigatório definido pela deliberação do ministério da saúde nº 1500/2004 de 7 de dezembro (3), destaca-se um TopiTec, misturador automático para a produção de pomadas, cremes e emulsões que em muito facilita a preparação de manipulados.

Como equipamento fundamental para a gestão da principal atividade desenvolvida na farmácia, a FG dispõe de um sistema automático de arrumação de medicamentos, o robot ROWA, interligado com o sistema informático.

2.5 – Informação e Documentação Científica

Sendo esta uma área de atividade tão especializada é necessário que seja praticada de forma informada, responsável e atualizada. Nesse sentido todas as farmácias devem proporcionar aos seus colaboradores acesso a informação científica credível e atualizada sendo obrigatória a existência da farmacopeia portuguesa e do prontuário terapêutico, tal como definido pelo artigo 37º do RJFO e pela deliberação do INFARMED nº 414/2007 de 29 de outubro (4). A biblioteca da FG conta ainda com o Formulário Galénico Português, uma edição do “Martindale – The extra Pharmacopoeia”, o manual “Medicamentos não prescritos – Aconselhamento Farmacêutico” da ANF entre outros documentos.

No entanto, dado os contínuos avanços científicos que se traduzem no aparecimento regular de novos produtos no mercado, que não são acompanhados por reedições em papel da bibliografia obrigatória, cada vez mais se recorre a informação disponível online para encontrar a resposta certa num atendimento, aconselhamento ou mesmo aquisição de um novo produto. Tendo em conta que todos os computadores da FG têm acesso à internet, é sempre possível a consulta imediata de outros documentos

considerados relevantes, com especial destaque para os “Resumo das Características dos Medicamentos”, na plataforma INFOMED do site do INFARMED.

De referir que, conscientes da importância de se manterem informados e atualizados, todos os elementos da FG participam regularmente em ações de formação internas e externas à farmácia promovidas pelos laboratórios que comercializam produtos que se vendem na farmácia ou outras promovidas, por exemplo, pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e pela Ordem dos Farmacêuticos (OF).

No decurso do estágio, tive a oportunidade de assistir a ações de divulgação de novos produtos dos laboratórios Pierre Fabre, BAYER, Cantabria Labs e CeraVe.

2.6 – Aplicação informática

A FG optou pelo sistema informático desenvolvido pela Glintt, o SIFARMA 2000, para gestão da sua atividade. Presente na maioria das farmácias nacionais este programa resulta de uma parceria permanente entre as farmácias e a Glintt e, por isso, está em constante atualização de modo a responder a todas as necessidades emergentes resultado de sucessivas alterações do mercado.

Este sistema informático conjuga numa só aplicação os diferentes componentes essenciais ao funcionamento diário da farmácia comunitária nomeadamente:

- ✓ gestão das encomendas (ex: fornecedores, aquisição, receção, devolução)
- ✓ gestão dos produtos existentes na farmácia (ex: stocks, validades, arrumação, preços, informação científica)
- ✓ gestão do atendimento (ex: leitura das receitas eletrónicas, ligação com o robot de armazenagem, edição de posologia, contraindicações e interações medicamentosas, reservas e pagamento)
- ✓ gestão dos utentes (ex: perfil farmacoterapêutico, doenças crónicas, alergias, conta corrente, cartão das farmácias portuguesas e cartão de utente da FG)
- ✓ gestão da faturação (ex: entidades e planos de comparticipação, gestão de lotes)

Permitindo ainda a análise de parâmetros estatísticos essenciais à gestão e ao desenvolvimento da atividade comercial, este sistema resulta numa otimização de todos os processos.

2.7 – Sistema de Gestão e Qualidade

A FG tem implementado um Sistema de Gestão e Qualidade (SGQ) que, tal como estipulado no artigo 13º do RJFO, é desenvolvido para “melhoria contínua dos serviços que prestam aos utentes”. Certificado pela APCER e de acordo com a ISO 9001, as atividades desenvolvidas na FG obedecem a um plano organizado em processos, subprocessos e instruções de trabalho exequível graças ao empenho e cumprimento por parte de todos os funcionários.

Como áreas de intervenção abrangidas pelo SGQ destacam-se a seleção, aquisição, armazenamento, dispensa dos medicamentos e outros produtos de saúde e a preparação e dispensa dos medicamentos manipulados.

2.8 – Horário de funcionamento

O horário de funcionamento das farmácias de oficina é regulado pela portaria nº 277/2012 de 12 de setembro (5), de acordo com o artigo 30º do RJFO, e submetido pelo proprietário da farmácia a aprovação pelo INFARMED. A FG encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 8 h às 20 h e ao sábado das 9 h às 19 h e não pratica turnos de serviço permanente, nem trabalha em regime de reforço ou disponibilidade porque existem na cidade farmácias que funcionam 24 h, 7 dias da semana e não há movimento que justifique a sua abertura. Tem, contudo, um site virtual com vendas permanentes on-line que tem projetado a FG a nível nacional numa aposta que se tem revelado cada vez mais relevante.

3 – Medicamentos e outros produtos de saúde

Para o pleno exercício da sua atividade, e de modo a garantir a prestação dos melhores serviços de saúde, é necessário adquirir produtos para disponibilizar aos seus utentes.

Dentro dos vários produtos de saúde disponíveis, os medicamentos merecem especial destaque nas farmácias comunitárias. Na seleção dos medicamentos recorre-se à sua classificação farmacoterapêutica tal como definida pelo despacho nº 4742/2014 de 21 de março (6); à classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) da Organização Mundial da Saúde e à classificação por forma farmacêutica. A classificação farmacoterapêutica corresponde à classificação oficial dos produtos que existem no mercado português e tem por base, para além da semelhança de identidade, as indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados. Já a classificação ATC resulta na organização dos medicamentos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, sendo este grupo subdividido, tendo em conta as propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas de cada molécula. De referir que as atualizações da classificação farmacoterapêutica têm por objetivo, não só acompanhar a evolução do mercado, mas também a maior aproximação possível à classificação universal da OMS, contando sempre em anexo a correspondência entre as diferentes classificações. Torna-se também importante, considerar a classificação por forma farmacêutica na seleção dos produtos a adquirir, considerando como “forma farmacêutica” o “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado” (7), garantindo assim as melhores opções terapêuticas para as patologias que mais afetam os seus utentes.

Existem, no entanto, situações clínicas ou doentes específicos para as quais o médico considera que não existe no mercado o medicamento necessário quer no que diz respeito à dosagem, forma farmacêutica ou mesmo composição. Há mesmo utentes que podem requisitar na farmácia medicamentos de acordo com fórmulas officinais. Neste sentido, e de acordo com o estabelecido na lei, a FG possui um laboratório para preparação de medicamentos designados manipulados e tem de assegurar a existência das matérias-primas e materiais de embalagem mais utilizadas.

Para além dos medicamentos, a FG comercializa ainda vários produtos associados à prestação de cuidados de saúde, sendo possível a divisão dos produtos existentes na farmácia comunitária em quatro grandes grupos: medicamentos sujeitos a receita

médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos manipulados e outros produtos de saúde.

3.1 – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os MSRM constituem a área de atividade exclusiva da farmácia comunitária, já que nenhum outro espaço comercial pode dispensar estes medicamentos.

Tal com definido pelo Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, o medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (7). Compreende-se assim que, haja medicamentos que sejam de prescrição médica obrigatória nomeadamente, sempre que se verifica uma das seguintes condições:

- ✓ “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- ✓ possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- ✓ contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- ✓ destinem-se a ser administrados por via parentérica” (7).

3.2 – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM são medicamentos que não preenchem os requisitos do ponto 3.1 e revelaram-se para mim responsáveis por um setor de atividade bastante importante da farmácia comunitária já que, dado a sua proximidade e disponibilidade permanente, esta

é muitas vezes o primeiro local onde os utentes se dirigem quando se apercebem de alguma alteração no seu estado de saúde. Estes medicamentos são as principais opções terapêuticas ao dispor do utente (para automedicação) e do farmacêutico comunitário (para indicação farmacêutica) e a cedência do MNSRM certo, com o correto aconselhamento, faz toda a diferença na evolução do estado de saúde e/ou prognóstico do utente. A sua dispensa exige o maior rigor e conhecimentos por parte do farmacêutico estando, no entanto, restrita a um conjunto de situações clínicas, devidamente regulamentada pelo despacho do ministério da saúde nº 17690/2007 de 23 de julho (8). Esta lista abrange os sistemas digestivo, respiratório, cutâneo, nervoso, muscular, ósseo, geral, ocular, ginecológico e vascular e contempla situações de menor gravidade (Anexo III).

De referir que dentro dos MNSRM existe uma subcategoria de medicamentos que, pelo seu perfil de segurança ou indicação terapêutica, dispensam prescrição médica, mas requerem obrigatoriamente aconselhamento e acompanhamento farmacêutico. Estes medicamentos são dispensados exclusivamente em farmácia comunitária (MNSRM – EF) de acordo com protocolos de dispensa publicados para cada medicamento, identificado pela sua Denominação Comum Internacional (DCI), e definidos pelo INFARMED “ouvidas as Ordens dos Médicos e dos Farmacêuticos” (9). Estes protocolos estabelecem as indicações terapêuticas em que os medicamentos podem ser dispensados com intervenção do farmacêutico. No site do INFARMED está publicada a lista de MNSRM – EF com o respetivo protocolo. Atualmente a lista é composta por 51 medicamentos. São exemplos destes medicamentos: aceclofenac 15 mg/g para tratamento de sintomas musculoesqueléticos localizados de natureza traumática ou inflamatória; fenticonazol 600 mg para o tratamento de candidíases vulvovaginais em adolescentes com mais de 16 anos e mulheres adultas até 60 anos; ibuprofeno + paracetamol (200 mg + 500 mg) para o alívio temporário de dores ligeiras a moderadas associadas a enxaquecas, dores de cabeça, lombalgias, dores menstruais, dores de dentes, dores reumáticas e musculares, sintomas de constipação e gripe, dores de garganta e febre; ulipristal como contraceção de emergência até 120 horas (5 dias) após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha do método contraceptivo; macrogol para lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia (10).

3.3 – Medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados são prescritos pelo médico sempre que este considera que para um determinado doente, em função da “idade, sexo, estado atual da doença, condições físicas gerais e condições psicológicas” (11) não existe no mercado o medicamento apropriado. O médico pode assim prescrever um medicamento segundo uma fórmula do formulário galénico português ou da farmacopeia europeia, designado como preparado oficial, ou pode receitar a fórmula que considera ideal à sua responsabilidade, designando-se este preparado como fórmula magistral (7). Estas requisições, tradicionalmente, incluíam a especificação “manipulado” ou o acrónimo “f.s.a” que significa “faça-se segundo a arte” numa alusão à essência da atividade primordial do farmacêutico ou boticário. O próprio utente pode requisitar à farmácia um determinado preparado oficial, sendo esta uma prática cada vez menos frequente.

De modo a garantir a eficácia, segurança e qualidade destes preparados todo o processo está devidamente legislado incluindo instalações (12); material (3) e bibliografia autorizada obrigatória (13); substâncias permitidas (14), sua aquisição, aceitação e armazenamento (15); substâncias proibidas (16); boas práticas de preparação, controlo de qualidade, acondicionamento e rotulagem (12); prazo de validade (17) e cálculo do preço de venda ao utente (18).

3.4 – Outros Produtos de Saúde

Para além dos medicamentos, existe uma variedade de produtos que, quer pelo seu mecanismo de ação, quer pela sua composição, funcionamento, constituição ou forma se revelam capazes de interferir com o estado de saúde do doente, seja para atingir um determinado objetivo terapêutico, coadjuvar numa terapia, prevenir uma patologia, alcançar um diagnóstico ou mesmo otimizar um estado de saúde.

A FG disponibiliza aos seus utentes, de acordo com o artigo 33º do RJFO:

- ✓ Medicamentos e produtos veterinários: desenvolvidos para uso em animais incluem desparasitantes, vacinas, antibióticos ou produtos de higiene animal (19);

- ✓ Medicamentos e produtos homeopáticos: “obtidos a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” (7);
- ✓ Produtos naturais: diz respeito a uma variedade de produtos derivados de fontes naturais sejam plantas, animais ou minerais;
- ✓ Dispositivos médicos: “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos: diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico; fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos. São igualmente considerados dispositivos médicos dispositivos de controlo ou suporte da conceção e produtos destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização de outros dispositivos médicos” (20);
- ✓ Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial: produtos destinados a complementar a dieta normal e que são uma fonte concentrada de nutrientes e produtos projetados para satisfazer as necessidades nutricionais específicas de pessoas com certas condições de saúde ou em certas fases da vida;
- ✓ Produtos fitofarmacêuticos: contêm um ou mais ingredientes ativos obtidos de matérias-primas de origem vegetal, e são usados para prevenir, tratar ou curar doenças;
- ✓ Produtos cosméticos e de higiene corporal: “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (21);
- ✓ Artigos de puericultura: itens e acessórios usados no cuidado de bebés e crianças pequenas;
- ✓ Produtos de conforto: inclui uma variedade de produtos destinados a aumentar o conforto, a facilidade ou o bem-estar do utilizador.

4 – Aprovisionamento, Armazenamento e Gestão de existências

O aprovisionamento de uma farmácia comunitária é uma tarefa permanente que reflete a comunidade em que está inserida. Se há produtos, de aquisição obrigatória, que têm uma quota de mercado garantida, devido à sua divulgação na comunicação social ou por serem de presença obrigatória em qualquer farmácia doméstica, a seleção de outros tem de ter em consideração a necessidade de resposta às patologias predominantes na comunidade local, bem como outras necessidades manifestadas pelos utentes. Tendo em conta o elevado número de produtos existentes, bem como as suas mais diversas aplicações, a sua escolha assenta necessariamente numa seleção criteriosa e responsável de modo a responder ao maior número possível de solicitações. Esta escolha não só depende de fatores associados ao perfil dos utentes (como patologias mais frequentes, poder económico, hábitos dos médicos prescritores) como depende do capital disponível, condições de pagamento, época do ano, publicidade, área de armazenamento disponível entre outros.

A correta receção dos produtos adquiridos, bem como o armazenamento em condições ideais de conservação e de forma a favorecer a sua venda, são fundamentais para o normal funcionamento da farmácia.

4.1 - Aquisição dos diferentes medicamentos e produtos

A FG faz parte de um grupo de farmácias que, a nível nacional, negocia as melhores condições comerciais entre as farmácias e os seu parceiros, mas também tem autonomia para adquirir diretamente os produtos aos laboratórios ou aos fornecedores. A aquisição resulta assim de uma interação ponderada com os diferentes intervenientes e que privilegia as melhores vantagens comerciais e a garantia que o cliente pode adquirir os produtos de forma acessível.

Os produtos de maior rotatividade são normalmente adquiridos via grupo, ou diretamente aos laboratórios, condicionando esta escolha fatores como o tipo de produto, os preços negociados, condições de pagamento, quantidade pretendida,

disponibilidade e condições de entrega. Normalmente o grupo adquire produtos não sujeitos a receita médica excluindo os medicamentos que são adquiridos (tanto os MNSRM como os MSRM) aos fornecedores ou diretamente aos laboratórios, mas sempre via fornecedores. A aquisição aos laboratórios resulta em encomendas designadas “diretas” que, diferem de outras encomendas, principalmente pela quantidade de unidades encomendadas para cada produto. Estas vias de aquisição permitem aprovisionar a farmácia com os produtos cuja venda está assegurada pelas necessidades identificadas nos seus utentes sejam constantes ou sazonais.

Consequentemente, a venda de alguns destes produtos, resulta numa alteração do número de unidades disponíveis que é necessário reverter rapidamente para garantir a disponibilidade dos produtos mais solicitados.

Todos os produtos disponíveis na farmácia têm uma ficha de produto no sistema informático onde é possível consultar dados como as vendas do produto e informação científica ou alterar códigos alternativos do produto, fornecedor habitual ou valores máximo e mínimo de stock. Estes valores de stock são definidos em função do número de vendas mensais e sempre que um produto atinge um valor inferior ao valor mínimo de stock, designado ponto de encomenda, deve ser encomendado em quantidade suficiente para atingir o stock máximo. O sistema informático gera automaticamente uma proposta de encomenda com estes produtos designada “diária”. No final do dia, a validação, destas encomendas aos fornecedores escolhidos, assegura assim os níveis de stock estabelecidos.

Os produtos que são solicitados pelo utente e que não se encontram disponíveis na farmácia também podem ser encomendados no próprio atendimento, diretamente aos fornecedores, e dão origem a encomendas “instantâneas”. A disponibilidade de medicamentos que, pelas mais diversas circunstâncias, chegam ao mercado nacional em quantidades reduzidas está sujeita a um processo de rateio e a sua aquisição está condicionada à apresentação de receita médica válida. A encomenda destes medicamentos implica o registo do número da respetiva prescrição e designa-se “via verde”. Estes produtos ficam, desde logo, reservados para os utentes que os requisitam.

4.2 - Seleção de fornecedores

A escolha dos fornecedores de uma farmácia depende principalmente da credibilidade do fornecedor, dos preços negociados, dos descontos praticados, das condições de pagamento, das condições de entrega e devolução e das rotas de distribuição. Pode constatar que a rapidez com que se consegue determinado produto, de modo que o utente beneficie do mesmo o mais cedo possível, faz toda a diferença para o utente, num mercado cada vez mais competitivo.

A FG elegeu um fornecedor principal que assegura a entrega das encomendas diárias logo de manhã e que a meio da tarde entrega as encomendas instantâneas efetuadas até às 13 horas. No entanto, a disponibilidade imediata ou os preços mais baixos tornam necessário recorrer a outros fornecedores, quer com encomendas instantâneas criadas no atendimento quer para a aquisição de outros produtos.

4.3 – Receção e conferência

Quando uma encomenda é entregue na farmácia, é necessário verificar a concordância entre o que foi encomendado e o que é rececionado recorrendo, para tal, ao sistema informático. Neste sentido, sempre que uma encomenda direta é efetuada a um delegado ou por telefone, é necessário criar a encomenda no sistema. As encomendas diárias e instantâneas são geradas automaticamente no sistema. Os produtos negociados pelo grupo chegam à farmácia via fornecedores incluídos nas encomendas diárias.

Depois de se selecionar a encomenda que se está a rececionar, procede-se à leitura ótica dos códigos de barras dos produtos adquiridos. Cada produto tem um código único, o código nacional do produto, que o identifica em todo o circuito. Esta leitura pode ser executada por quem está a rececionar a encomenda ou através do robot de armazenamento. Lidos todos os produtos confirma-se, para cada um, as unidades recebidas, a data de validade, o local de armazenamento, o valor de venda à farmácia e o preço de venda ao público (PVP). Para os produtos que não vêm com preço impresso na caixa, o mesmo é calculado em função de uma margem de lucro estabelecida de acordo com o IVA ou tipo de produto.

No final, confirma-se por que motivo há produtos que não foram enviados e transferem-se os produtos esgotados para proposta de encomenda a outro fornecedor. Torna-se ainda necessário desativar fichas de produtos descontinuados e criar fichas de produtos novos.

A validação da encomenda gera uma lista dos estupefacientes e psicotrópicos rececionados que é enviada, via sistema informático, para o INFARMED e uma lista dos medicamentos esgotados que é também de imediato enviada para o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde da ANF.

Rececionados todos os produtos de uma encomenda, armazenam-se nos locais atribuídos os produtos que não se rececionaram via robot (porque se optou por dar entrada manual ou porque não são do robot) e separam-se as reservas dos utentes.

4.4 – Armazenamento

O armazenamento dos produtos da FG está muito facilitado pelo robot. Este organiza os produtos nas prateleiras e dispensa-os quando são solicitados no atendimento. A organização dentro do robot depende do espaço ocupado pelas caixas e do espaço disponível. Neste sentido, regular e autonomamente, o robot está programado para reposicionar os produtos que contém em função da entrada e saída das embalagens, para otimizar o armazenamento. A qualquer momento é possível consultar em que prateleira o produto está arrumado, quantas unidades existem de cada produto, a validade de cada uma ou mesmo recolher o produto manualmente.

Os produtos que não são destinados ao robot, são distribuídos pelas áreas de armazenamento da farmácia sendo que cada produto tem um local atribuído e critérios próprios de arrumação. Assim, por exemplo, os leites infantis, produtos de dermocosmética, higiene corporal e higiene oral são armazenados por marca; MNSRM, suplementos e produtos naturais estão arrumados por ordem alfabética; os dispositivos médicos, os medicamentos veterinários e os medicamentos homeopáticos têm prateleiras ou armários certos. O cuidado que se verifica em qualquer local de armazenamento é que “o primeiro a entrar é o primeiro a sair” o que obriga a arrumar os produtos de maior validade em baixo e à direita dos que já existem na prateleira e a recolher sempre por cima e pelo lado esquerdo. Em todos os espaços de armazenamento,

incluído o robot, é controlada a temperatura (que idealmente deve estar entre os 16°C e os 25°C) e a humidade (que deve ser inferior a 60%). Este controlo numa fase inicial era feito semanalmente, mas nos dias de hoje só se efetua na primeira semana de cada mês uma vez que se revelou sempre estável. Nenhum produto está exposto a luz solar direta.

As reservas dos utentes são arrumadas em prateleiras próprias, conforme se trata de reservas pagas, logo propriedade do utente, ou reservas não pagas. Enquanto as reservas pagas são organizadas pela ordem alfabética do nome do utente, as reservas não pagas são organizadas por dias de reserva de modo a serem arrumadas, nos locais destinados na farmácia, ao fim do período de reserva. Este período é generalizado a uma semana mas pode ser superior em função da disponibilidade manifestada pelo utente.

Os produtos termolábeis que precisam de ser armazenados entre os 2°C e 8°C arrumam-se no frigorífico, organizados por classe terapêutica e são sempre os primeiros a rececionar. As reservas destes produtos são arrumadas em prateleira própria também por classe terapêutica. O controlo e registo da temperatura do frigorífico é efetuado semanalmente.

4.5 – Controlo de stocks e prazos de validade

De modo a garantir a disponibilidade e qualidade dos produtos da farmácia, regularmente é efetuada uma contagem física das unidades existentes e a confirmação das datas de validade.

Na última semana de cada mês, são inventariados os produtos armazenados no robot cuja validade termina no fim do terceiro mês subsequente. Em função das vendas do produto, decide-se se se mantém em stock ou se é devolvido. Efetua-se o mesmo controlo para os restantes produtos da farmácia (seleccionando por marcas ou por locais de armazenamento na farmácia) e opta-se por devolver ou vender em promoção consoante o tipo de produto. Produtos fora de validade são retirados do stock podendo ser devolvidos até volvidos dois meses da data de validade.

Sempre que as contagens físicas não coincidem com os valores de stock dado pelo sistema informático corrigem-se estes valores para os valores reais e tenta descobrir-se o motivo da diferença para que não volte a repetir-se.

4.6 – Devolução

São várias as situações em que se torna necessário devolver produtos aos fornecedores.

Logo na receção das encomendas a chegada de um produto alterado ou danificado (ex: derramado ou uma caixa violada) pressupõe a sua devolução para troca por outro igual. A receção de produtos em quantidade superior à encomendada ou a receção de um produto não encomendado, se não se tornar vantajoso para a farmácia adquiri-los, implica a sua devolução. É ainda possível solicitar a devolução de produtos incluídos na encomenda diária quando se prevê que sejam adquiridos em maior quantidade e a melhores preços, diretamente ao laboratório. A data de validade também condiciona a sua aceitação juntamente com o volume de vendas do produto em causa. Regra geral produtos com validade inferior a seis meses são devolvidos; validade superior a um ano são aceites e entre seis e doze meses varia em função do valor de vendas mensal.

Quando no controlo de stocks e validades se encontram produtos na farmácia sem previsão de vendas no prazo útil da sua validade, solicita-se ao fornecedor a devolução. Produtos encontrados fora de validade também podem ser sujeitos a aprovação da sua devolução.

A devolução de qualquer produto implica que a farmácia emita uma nota de devolução onde identifica os produtos em causa, quantidade e motivo da devolução, A aprovação pelo fornecedor implica a emissão de uma nota de crédito. Os produtos que não se podem devolver são retirados do stock e designam-se “quebras”.

Produtos retirados do mercado por ordem do INFARMED também são recolhidos pelos fornecedores e dão origem a notas de crédito.

5 – Interação Farmacêutico-Utente

O atendimento ao público foi a fase mais desafiante do estágio, consciente de que, quanto melhor é a relação que se estabelece entre o farmacêutico e o utente, mais garantias há de que o produto dispensado na farmácia vai servir o propósito da sua dispensa. Esta interação não só deve assentar nos princípios e normas de conduta do código

deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (22) como no cumprimento dos deveres de farmacovigilância, promoção do uso racional do medicamento e sigilo referidos no RJFO (2).

No decurso do estágio, e tendo em conta que todos os dias entram pela porta da FG os mais diversos utentes, tomei consciência da importância de adaptar o discurso à compreensão de cada um bem como da necessidade de acompanhar a dispensa de qualquer produto de todas as informações necessárias à sua utilização, com o objetivo de criar uma relação de confiança mútua de modo a sermos ouvidos, mas também merecedores de ouvir as necessidades, preocupações e expectativas dos utentes.

Todos os atendimentos são efetuados via sistema informático, recorrendo-se ao módulo SIFARMA Atendimento, que logo após abertura de uma ficha de atendimento, com ou sem identificação do utente, requer a seleção entre componentes de venda de produtos participados, mediante a apresentação de uma receita médica válida, e componentes de produtos não participados. Esta divisão evidencia o facto de a farmácia ser o único espaço onde o utente pode adquirir MSRM e outros produtos de saúde beneficiando da participação suportada pelo Estado ou outras entidades.

Tendo em conta a particularidade dos diferentes produtos disponíveis na farmácia também a sua dispensa tem características e exigências distintas que passo a descrever.

5.1 – Dispensa com prescrição médica

Acompanhando a evolução da era digital, também a receita médica tem sido progressivamente substituída pela “prescrição por via eletrónica”, resultando no que se denomina por desmaterialização do processo de prescrição, dispensa e faturação de medicamentos e outros produtos de saúde (23)(24).

A receita manuscrita em papel, designada “prescrição por via manual”, tem, nos dias de hoje, a sua utilização limitada a situações de “falência do sistema informático, indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis ou nas situações de prescrição em que o utente não tenha a possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar” (25). Só as receitas manuais que obedecem ao modelo do Anexo III aprovado pelo despacho nº 15700/2012 de 30 de novembro, são aceites para efeitos de participação (26).

De acordo com o artigo 3º da portaria nº 224/2015 de 27 de julho que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde entende-se por:

- ✓ “Prescrição por via eletrónica: a prescrição resultante da utilização de soluções ou equipamentos informáticos
- ✓ Prescrição por via manual: a prescrição efetuada em documento pré-impresso
- ✓ Materialização: a impressão da receita médica resultante da prescrição efetuada por meios eletrónicos
- ✓ Desmaterialização: a prescrição por via eletrónica, de receita sem papel, acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico e que inclui atributos que comprovam a sua autoria e integridade
- ✓ Código de acesso e dispensa: código gerado pelo sistema central, comunicado ao software de prescrição a utilizar apenas pelo utente para acesso à prescrição no momento de dispensa, e para validar a dispensa
- ✓ Código matrix: código gerado pelo sistema central, que permite à farmácia aceder à prescrição, bem como verificar a autenticidade e integridade da receita, em modo offline
- ✓ Código do direito de opção: código gerado pelo sistema central, comunicado ao software de prescrição, a utilizar apenas pelo utente no momento de dispensa, quando exerce o direito de opção por linha de prescrição
- ✓ Linha de prescrição: é o item de prescrição que, quando aplicável, tem uma correspondência unívoca com um Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), ou um número de registo de um medicamento ou outro código oficial identificador do produto prescrito
- ✓ Tipo de linha: corresponde ao tipo de produto constante em cada linha de prescrição” (27).

5.1.1 – Prescrição por via eletrónica desmaterializada

Na sua maioria, os utentes da FG, apresentam uma “prescrição por via eletrónica” o que resulta num atendimento simplificado uma vez que o registo e validação das mesmas ocorre no ato da prescrição. Assim, quando o utente apresenta uma prescrição eletrónica, através da leitura dos códigos de barras do número da prescrição e do código de acesso, podemos consultar os produtos prescritos e registados no “Sistema Central de

Prescrições” (ou Base de Dados Nacional de Prescrições). A validação da prescrição implica o preenchimento de campos obrigatórios como o número, local de prescrição, identificação do médico prescriptor, identificação do utente, entidade financeira responsável, tipo/linha de prescrição, identificação de medicamentos (normalmente por DCI), justificação técnica para prescrição por nome comercial ou titular de AIM, posologia e duração do tratamento, regime especial de comparticipação (com seleção das patologias aplicáveis ao doente e diplomas que concedem comparticipações especiais), data e hora da prescrição e assinatura digital do prescriptor. Estas prescrições têm uma validade de 12 meses, contada a partir do dia seguinte da data de emissão da receita e cada linha de prescrição permite um máximo de 2 embalagens para tratamentos de curta ou média duração ou 6 embalagens para tratamentos de longa duração (27)(28).

5.1.2 – Prescrição por via eletrónica materializada

A validação de prescrições eletrónicas materializadas implica que, para além dos pontos anteriores, se identifique o tipo de receita (por exemplo: RN significa prescrição de medicamentos, RE psicotrópicos e estupefacientes e MDB produtos para autocontrolo da diabetes mellitus); a via da receita (até ao número de três vias permitindo assim a renovação da prescrição de tratamentos de longa duração) e assinatura autógrafa do prescriptor. A validade é de 12 meses a partir do dia seguinte da data de emissão da receita e podem ser prescritos 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita sendo que no máximo podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento ou 4 embalagens para medicamentos de dose unitária (27)(28).

5.1.3 – Prescrição por via manual

A aceitação de prescrições por via manual, requer por parte de quem faz o atendimento, outros cuidados uma vez que não são registadas e validadas no Sistema Central de Prescrições. Assim devemos confirmar que está assinalada a exceção legal para prescrição manual; que se encontra dentro do período de 12 meses contados a partir do dia seguinte à data da sua emissão; apresenta as vinhetas de identificação do prescriptor e do local de prescrição (se aplicável); está assinada pelo prescriptor e estão prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita sendo que no máximo

podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento ou 4 embalagens no caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária. As receitas rasuradas, com caligrafias diferentes, prescritas com canetas diferentes ou a lápis não são aceites para comparticipação (27)(28).

5.1.4 – Medicamentos

Os medicamentos prescritos são identificados por DCI, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, CNPEN, posologia e número de embalagens. É ainda possível a prescrição por denominação comercial, marca ou titular de AIM em casos de: “prescrição de medicamentos com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para o qual só exista original de marca e licenças; medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas; justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito para medicamentos de margem estreita (ciclosporina, levotiroxina e tracolímus), reação adversa prévia e continuidade de tratamento superior a 28 dias”. Estas justificações correspondem respetivamente às exceções a), b) e c) admissíveis no nº 3 do artigo 6º da Portaria nº 224/2015 de 27 de julho e devem ser referidas na prescrição (27)(28).

No ato da dispensa de medicamentos, o farmacêutico está obrigado a informar o utente sobre a existência do medicamento similar (a mesma substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem equivalente) disponível com o menor preço, estando a farmácia obrigada a ter em stock três medicamentos de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo (27)(28). Quando não existe em stock o medicamento pretendido pelo utente é prática corrente da FG proceder à encomenda dos medicamentos solicitados pelos utentes, no cumprimento da deliberação nº 093/CD/2019 de 31 de outubro (29).

O doente pode sempre optar por qualquer medicamento com a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito (incluído a exceção c) para medicamentos mais baratos) independentemente do seu preço. No exercício do seu direito de opção, indica o código de opção que consta na requisição e suporta a diferença de preço sempre que optar por um medicamento mais caro (27)(28).

No que diz respeito às quantidades dispensadas as receitas manuais são aviadas de uma só vez enquanto os utentes aviam as receitas eletrónicas conforme as suas necessidades. Assim, quando um utente apresenta uma requisição manual e não pretende determinado produto tem de ser informado que perde a possibilidade de o adquirir posteriormente. Quando o utente apresenta uma requisição eletrónica torna-se necessário ir confirmando com o utente a quantidade que pretende aviar para cada indicação terapêutica dos medicamentos prescritos. Por norma devem ser dispensadas duas embalagens de medicamentos similares ou quatro se se tratar de medicamentos em dose unitária. No entanto, no caso desta quantidade não permitir cumprir todo o esquema posológico; quando o utente tem dificuldade em se deslocar à farmácia; quando pretende ausentar-se do país; ou em caso de extravio, perda ou roubo dos medicamentos é possível a dispensa de mais embalagens (27)(28).

Quando na prescrição manual não é especificada a dimensão da embalagem, deve sempre dispensar-se a embalagem comparticipada de menor dimensão disponível no mercado (27).

É fundamental referir que a dispensa dos medicamentos prescritos (sejam MSRM ou MNSRM) deve proceder-se da forma mais esclarecedora possível relativamente a modo de administração, posologia, efeitos adversos, interações medicamentosas e alimentares, contraindicações e condições ideais de conservação. Deve sempre confirmar-se que o utente compreendeu todas as indicações prestadas, incentivando-se a adesão completa ao tratamento e à importância de reportar efeitos adversos que se possam manifestar, de modo a evitar erros e o abandono da medicação condicionando assim o propósito terapêutico.

É prática na FG imprimir uma etiqueta com a posologia certa e outras informações relevantes, de modo a reforçar todas as indicações prestadas.

5.1.5 – Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

A dispensa de estupefacientes e psicotrópicos implica o registo informático da identificação do doente ou seu representante (nome, data de nascimento, número e data de documento de identificação), número da prescrição, identificação da farmácia, medicamento e data da dispensa. O registo é impresso e arquivado. A dispensa de requisições desmaterializadas só é possível online, ocorrendo logo o controlo

informaticamente. A dispensa de requisições manuais ou materializadas implica o arquivo da sua cópia durante 3 anos e o envio da digitalização das receitas ao INFARMED até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa. No final do ano é enviada ao INFARMED uma lista com o registo de todas as entradas e saídas destes medicamentos na farmácia (27)(28).

5.1.6 – Medicamentos manipulados

A dispensa de medicamentos manipulados implica a sua preparação de acordo com a prescrição médica. Esta segue as mesmas regras no que diz respeito à validade da prescrição e não podem constar na mesma receita medicamentos industrializados ou produtos de saúde (27)(28).

Embora não tenha dispensado nenhum medicamento manipulado, no decorrer do estágio, pude confirmar que o laboratório da FG reúne as condições necessárias no que diz respeito a área, iluminação, ventilação e material obrigatório.

As matérias-primas e materiais de embalagem, constantes na farmacopeia europeia ou Formulário Galénico Português (FGP), são adquiridas aos fornecedores autorizados pelo INFARMED e obedecem aos requisitos estabelecidos para as mesmas. Cada produto tem uma ficha própria com identificação, data de aquisição, condições de armazenamento e segurança, prazo de validade, produtor e fornecedor, quantidade adquirida e registo das suas saídas. Todos os boletins de análise também são devidamente arquivados após a confirmação das exigências das respetivas monografias.

A preparação de um manipulado implica a validação da requisição por parte do farmacêutico no que diz respeito a compatibilidade físico-química dos constituintes, dose prescrita, posologia e via de administração. Posteriormente é elaborada uma ficha de preparação tendo por base o Formulário Galénico Português ou a Farmacopeia Europeia, onde se regista a denominação do medicamento manipulado; identificação do doente; identificação do prescritor (se aplicável); lote atribuído; composição; lotes, prazos de validade e quantidades das matérias primas e materiais de embalagem utilizados; descrição do modo de preparação; registo dos resultados dos controlos efetuados; descrição do acondicionamento; data de preparação e assinatura do farmacêutico responsável (12).

É determinado o prazo de validade de acordo com as indicações do FGP e emite-se, em duplicado, o rótulo com a identificação do doente (se se tratar de uma fórmula magistral); fórmula do manipulado prescrita pelo médico; lote atribuído; prazo de utilização; condições especiais de conservação e utilização; via de administração; posologia; identificação da farmácia e do diretor técnico. Um rótulo identifica o preparado e outro é arquivado na ficha de preparação (12).

Para o cálculo do preço do manipulado a FG elaborou uma folha de cálculo de Excel, de acordo com as especificações da portaria nº 769/2004 de 1 de julho e que tem em consideração o valor dos honorários de preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. Enquanto o valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem é determinado com base no respetivo valor de aquisição, o valor dos honorários é calculado em função das formas farmacêuticas e quantidades preparadas e um fator fixo atualizado anualmente pelo INE na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor para o ano anterior àquele a que respeita. O preço final corresponde ao somatório dos 3 componentes referidos multiplicado por 1,3 e acrescido do valor de IVA à taxa em vigor (18).

5.1.7 – Outros produtos de saúde

A dispensa de produtos de saúde sujeitos a comparticipação também implica que se observe o cumprimento dos requisitos de prescrição estabelecidas na portaria nº224/2015 de 27 de julho, no que diz respeito a validade de prescrição e número de embalagens prescritas. Para a dispensa comparticipada de alguns produtos de saúde é necessário a devida menção às portarias ou diplomas que suportam a comparticipação (27)(28).

São exemplos de produtos de saúde comparticipados suplementos alimentares; produtos dietéticos; agulhas, seringas, lancetas e tiras-teste destinadas ao autocontrolo da diabetes mellitus; câmaras expansoras; dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária como os sacos coletores, as tira de fixação ou protetores para banho (28).

5.1.8 – Verificação final

Antes de entregar ao utente os produtos seleccionados, é necessário verificar a concordância entre os produtos requisitados e os produtos que estão a ser dispensados. Tal verificação ocorre através da leitura do código de barras do produto disponibilizado ou QRcode impresso na caixa de cada medicamento. A leitura do QRcode invalida a venda posterior deste medicamento.

O facto de a FG possuir um robot de arrumação de medicamentos e outros produtos, e de este estar ligado com o sistema informático, resulta na entrega dos produtos seleccionados ao farmacêutico pelo próprio robot, minimizando a ocorrência de trocas.

Um das grandes vantagens da prescrição por via eletrónica também foi a diminuição dos erros da dispensa.

5.1.9 – Regimes de participação

O Estado Português suporta a comparticipação de medicamentos através de um sistema geral de comparticipação, numa percentagem diferente consoante a classificação farmacoterapêutica (28). Existe ainda um regime especial de comparticipação para pensionistas; certas patologias ou grupos especiais de utentes; cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal; medicamentos manipulados; produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus; produtos dietéticos com carácter terapêutico; câmaras expansoras; dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária, que variam na percentagem de comparticipação em função de certos requisitos chegando aos 100% em determinadas situações (27)(28). De modo a garantir a comparticipação especial é necessária a menção às portarias e diplomas que lhes estão subjacentes.

Outras entidades, para além do SNS, como algumas seguradoras, a Caixa Geral de Depósitos (CGD), os Correios de Portugal (CTT) ou a Energia de Portugal (EDP) complementam a comparticipação dos medicamentos e produtos de saúde tornando necessário registar o número de beneficiário deste subsistema e confirmar o prazo de validade do mesmo.

O valor a pagar pelo doente é calculado pelo sistema informático, após validação de toda a dispensa.

5.2 – Atendimento sem prescrição médica

Todos os dias se dirigem à FG utentes que procuram produtos de saúde sem indicação médica. Tal interação resulta do facto dos utentes estarem cada vez mais informados sobre os produtos de saúde e optarem por automedicarem-se. É imensa a publicidade nos meios de comunicação social e é fácil pesquisar na internet. Resulta também da opinião dos utentes ser cada vez mais considerada nas suas decisões terapêuticas e do reconhecimento da farmácia comunitária como um local de prestação de serviços de saúde com pessoal qualificado e disponível para ajudar os utentes a resolver uma alteração ao seu estado de saúde que tenham detetado (30).

Nestes atendimentos fui desde logo alertada para a necessidade de irmos fazendo determinadas perguntas ao utente, em função das queixas que vai apresentando, de modo a diferenciar situações que necessitam de observação médica daquelas em que podemos aconselhar o melhor produto necessário para resolver o problema identificado. Este aconselhamento varia em função dos sinais e sintomas descritos, sua localização, frequência, intensidade, duração e fatores de agravamento. Torna-se também importante conhecer doenças concomitantes, toma de outra medicação, alergias e, por vezes, a história familiar. O produto aconselhado deve ter sempre em consideração as capacidades financeiras, físicas ou cognitivas do utente, de modo a garantir que o produto pode ser adquirido e vai ser utilizado tal como aconselhado.

O farmacêutico pode assim aconselhar MNSRM e outros produtos de saúde, complementando a indicação farmacêutica com medidas não farmacológicas bem como todas as informações adequadas ao aconselhamento em causa.

5.2.1 – MNSRM

Quando um utente pretende um MNSRM devemos confirmar que se destina à resolução das situações clínicas passíveis de automedicação constantes na lista do despacho nº

17690/2007 de 23 de julho (8). A escolha deve ter em consideração o tipo de utente (em particular mulheres grávidas e/ou a amamentar, lactentes, crianças, idosos e doentes crónicos) e temos a obrigação de prestar todas as informações necessárias a uma utilização racional, segura e eficaz do medicamento nomeadamente: indicações terapêuticas, dosagem, dose máxima, posologia, modo de administração, precauções de utilização, contraindicações, efeitos indesejáveis, reações adversas, interações medicamentosas e alimentares e condições de conservação. Devemos realçar que os MNSRM são de utilização limitada a curtos períodos (3 a 7 dias) conforme as situações clínicas, e que a persistência e/ou o agravamento dos sintomas implica consultar o médico. Deve ser sempre cedida a embalagem de apresentação mais pequena e proposto um esquema posológico que promova a adesão à terapêutica.

Ao longo do estágio, foram várias as situações de automedicação que me foram solicitadas, das quais destaco como mais frequentes a diarreia, obstipação, endoparasitoses intestinais, odontalgia, rinorreia e congestão nasal, tosse e rouquidão, onicomicoses, herpes labial, cefaleias ligeiras a moderadas, dificuldade temporária em adormecer, dores musculares, reumatismais e articulares ligeiras a moderadas, candidíase vaginal recorrente e insuficiência venosa crónica.

Quando a situação exposta pelo utente se enquadra no respetivo protocolo de dispensa, o farmacêutico tem ainda a possibilidade de aconselhar os MNSRM – EF. São exemplos de dispensa mais frequentes na FG: sucralfato 1000 mg/5 ml para o tratamento de curta duração dos sintomas de refluxo como a pirose (por exemplo: azia e regurgitação ácida) em adultos; loratadina 10 mg no tratamento sintomático da rinite alérgica e urticária crónica idiopática; ácido fólico 0,4 mg na suplementação durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar e ácido acetilsalicílico 1000 mg no tratamento sintomático da febre e/ou dores ligeiras a moderadas em adultos e adolescentes entre os 16 e os 65 anos de idade.

5.2.2 – Outros produtos de saúde

São diversos os produtos de saúde disponíveis na FG para responder às necessidades e expectativas dos utentes. Estes produtos devem ser aconselhados sempre que se considere que o seu uso (isolado ou em associação com outros produtos de saúde

incluindo medicamentos) apresente vantagens no estado de saúde do utente ou outros ao seu encargo como crianças, idosos ou mesmo animais.

Dos vários produtos que me foram solicitados, destaco os mais frequentes.

5.2.2.1 – Produtos de dermocosmética e higiene

Como produtos de dermocosmética e higiene destacam-se os cremes para os diferentes tipos de pele (seca, mista, oleosa e acneica), soluções de limpeza, géis de banho, pastas de dentes, elixires, fixadores de próteses dentárias, protetores solares, produtos de higiene íntima e pomadas ou pastas para evitar a dermatite da fralda do bebé.

5.2.2.2 – Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos mais solicitados são sobretudo para os utentes seguidos na consulta semanal de nutrição e eram aconselhados pelo nutricionista. Caracterizam-se pelo seu baixo valor energético destinados ao controlo de peso.

5.2.2.3 – Produtos dietéticos infantis

São vários os tipos de leite em pó disponíveis na FG para satisfazer as necessidades nutricionais dos lactentes. Como uma composição ajustada à idade do bebé, estes leites estão otimizados para ajudar a resolver os problemas mais frequentes nesta fase de vida como regurgitação, cólicas, obstipação, alergias às proteínas do leite de vaca e intolerância à lactose. Todos estes fatores devem ser tidos em conta no aconselhamento.

5.2.2.4 – Fitoterapêuticos

Muito são os utentes que se dirigem à FG e requisitam produtos “naturais, sem químicos” para resolver os seus problemas. Os que mais aconselhei foram a valeriana para distúrbios de sono, o cardo mariano para o metabolismo hepático, o arroz vermelho para o colesterol e própolis para fortalecer o sistema imunitário.

5.2.2.5 – Suplementos nutricionais

Os suplementos mais procurados são suplementos vitamínicos, suplementos de glucosamina e colagénio para as articulações, magnésio para a fadiga muscular, ginseng como estimulante físico e cerebral e ómega-3 para o bem-estar cardiovascular.

5.2.2.6 – Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário com mais procura são as pilulas, os desparasitantes internos e os antiparasitários externos. Sem receita veterinária são cedidos na farmácia os antiparasitários em comprimidos, ampolas ou coleira e deve ter-se em conta o peso do animal.

5.2.2.7 – Medicamentos homeopáticos

Os produtos homeopáticos mais solicitados eram para o tratamento da tosse, para o alívio das dores provocadas pelo rompimento dos primeiros dentes do bebé e para as picadas de abelha.

5.2.2.8 – Dispositivos médicos

Desde as compressas, termômetros, meias elásticas, andarilhos, fraldas, canadianas, seringas, frascos para colheita de urina, testes de gravidez foram vários os dispositivos médicos que aconselhei tendo sempre em consideração a pessoa e a situação para que se destinavam.

5.3 – Prestação de outros serviços de saúde

No âmbito da prestação de “serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes” tal como permitido pelo artigo 36º do RJFO e definido na portaria nº97/2018 de 9 de abril, a FG compromete-se a administrar medicamentos, administrar primeiros socorros, administrar vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, proporcionar consultas de nutrição e utilizar meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica (31).

Estes serviços são executados no gabinete do utente que reúne as condições de privacidade e segurança necessárias. As consultas de nutrição realizam-se em gabinete próprio e são da responsabilidade de um nutricionista que se desloca semanalmente à farmácia.

A medição da tensão arterial foi o serviço mais solicitado no período de estágio e que executei mais vezes. Os utentes que recorrem ao serviço são, na sua maioria, idosos medicados para a hipertensão que pretendem avaliar a eficácia da mesma. Para além de interpretar os valores observados em função da idade e quadro clínico do utente é sempre importante reforçar a toma regular da medicação e incentivar a adoção de hábitos alimentares mais saudáveis (como diminuir o consumo de sal, gorduras e álcool) e a prática de exercício físico adequado e regular.

A administração de medicamentos injetáveis também é um serviço prestado frequentemente na FG. O mais habitual é a administração de neurobion e semaglutido e mesmo metotrexato a uma utente em particular.

Os meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica são serviços pouco solicitados talvez porque se associam ao laboratório de análises e não à farmácia. Ainda assim, no período

de estágio acompanhei a realização de testes de gravidez, testes rápidos para o COVID-19, INR, glicémias e perfis lipídicos. Antes de se realizar a colheita deve confirmar-se com o utente que se encontra em condições apropriadas ao exame que vai realizar. Todos os resultados devem ser transmitidos com clareza ao utente e, sempre que o resultado assim o justifique, os utentes devem ser orientados para o médico.

No período de estágio houve um jovem vizinho que se cortou a lavar um copo esborcelado e que de imediato se dirigiu à farmácia para ser tratado. A ferida foi desinfetada e aplicaram-se tiras para suturas cutâneas mas, dada a extensão e profundidade do golpe, foi aconselhado a ir ao hospital para ser devidamente suturado.

5.4 – Recolha de medicamentos e outros produtos fora de uso

A VALORMED surgiu em 1999 numa iniciativa conjunta das farmácias comunitárias, indústria farmacêutica e distribuidores farmacêuticos, conscientes que, não só os medicamentos, mas também os seus resíduos, representam um perigo para o utente, para a saúde pública em geral e mesmo para o meio ambiente. Esta sociedade, sem fins lucrativos, tem a responsabilidade de gerir os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo, de origem doméstica, através do “Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos” (SIGREM) (32).

A FG colabora com a VALORMED na recolha destes resíduos através da divulgação do serviço, alerta dos perigos associados e incentivo dos seus utentes para que coloquem estes resíduos nos contentores próprios disponibilizados na farmácia.

Os utentes da FG revelaram-se conscientes e adeptos deste serviço e todos os dias entregam resíduos e rapidamente se enchem os contentores. Depois de devidamente selados, são recolhidos pelo fornecedor com que a farmácia mais colabora onde ficam armazenados em contentores estanques até atingir um volume que justifique a sua recolha e transferência para um Centro de Triagem. Neste centro os resíduos são separados e procede-se à reciclagem do papel, cartão, plástico e vidro e incineração segura dos restos de medicamentos (32).

Este serviço garante assim a destruição correta destes produtos minimizando os principais riscos de toma acidental e/ou contaminação ambiental.

5.5 – Medicamentos em Proximidade

A FG, em parceria com o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), recebe medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar para entregar a alguns doentes do CHUC e da FG que assim o requereram. Este programa (designado PEMProxi) surgiu no período de pandemia de COVID19, na sequência das restrições de mobilidade e confinamento, com o intuito de minimizar as deslocações de doentes aos hospitais, limitando-as aos dias da consulta (33).

Os medicamentos são enviados para a farmácia à responsabilidade do hospital (que escolhe e suporta os custos da transportadora, e indica as condições de transporte e conservação) e seguindo o calendário definido pelo mesmo, de acordo com a posologia prescrita pelo médico assistente. Só os doentes com situação clínica e terapêutica estabilizada são aceites neste programa.

Após a sua receção e registo no sistema informático, é impressa uma guia de levantamento para o doente assinar e comunica-se ao doente que pode vir levantar os medicamentos.

O farmacêutico responsável, com acesso ao quadro clínico do utente, perfil farmacoterapêutico e posologia, deve prestar todas as informações que considere relevantes no ato da dispensa, registando a mesma e outras intervenções junto dos utentes.

O sucesso do programa, que também resulta do reconhecimento do farmacêutico comunitário como capaz de acompanhar o doente e prestar as indicações necessárias ao uso racional do medicamento tem implicado o seu alargamento a cada vez mais patologias de dispensa, ainda designada, exclusiva hospitalar.

6 – Processamento de receituário e faturação

De modo a receber o pagamento da comparticipação suportada pelo SNS referente a medicamentos e produtos dispensados com prescrição médica, a farmácia emite mensalmente uma fatura com o valor em dívida. O pagamento da mesma pressupõe a aprovação do valor faturado após conferência do receituário dispensado. É assim necessário enviar para o Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCMSNS), até ao dia 10 do mês seguinte ao faturado, a lista dos produtos dispensados e as respetivas prescrições com a fatura (34). Esta documentação é levantada na FG pelos CTT no dia 5 de cada mês. Só são sujeitas a comparticipação as prescrições válidas e as dispensas processadas de acordo com os requisitos já referidos anteriormente.

Este processo encontra-se, nos dias de hoje, bastante facilitado particularmente para as prescrições eletrónicas já que são validadas no momento da prescrição e dispensadas online. Estas receitas são agrupadas eletronicamente em 4 tipos de lote específicos: lote do tipo 99 que inclui receitas materializadas dispensadas com sucesso na validação pelos serviços de dispensa; lote do tipo 98 que inclui receitas materializadas registadas com erro; lote do tipo 97 que inclui receitas desmaterializadas dispensadas com sucesso e lote do tipo 96 que inclui receitas desmaterializadas registadas com erro. Cada lote comporta um número ilimitado de prescrições (34).

Contudo, as receitas materializadas, tal como as manuais, devem ser enviadas para o CCMSNS devendo confirmar-se se está impresso e assinado no verso a informação da prestação com código bidimensional; identificação da farmácia; data da dispensa; PVP parcelar e total; preço acordo farmácias; valor da comparticipação do estado parcelar e total; valor parcelar e total pago pelo utente; remuneração parcelar e total específica da farmácia; códigos em caracteres e códigos de barras dos produtos dispensados; informação relativa ao exercício do direito de opção; assinatura do utente; assinatura do responsável pela dispensa e carimbo da farmácia. Confirma-se ainda a identificação correta e completa do utente, identificação do médico e respetiva assinatura, identificação do local de prescrição e presença da vinheta se aplicável, produtos prescritos, número de embalagens e data de validade, de modo a assegurar o pagamento (34).

No atendimento é atribuído um número que identifica a prestação e que é usado para organizar sequencialmente as prescrições em papel (materializadas ou manuais) em conjuntos de 30, designados lotes. Cada lote contém prescrições do mesmo regime de

comparticipação, designado tipo. Organizadas as prescrições válidas é impresso um verbete de identificação de cada lote onde consta o nome e código da farmácia; mês e ano da fatura; tipo e número sequencial do lote; somatório para o lote dos valores de PVP, valor pago pelos utentes, valor a pagar pelo estado e valor a pagar relativo à remuneração específica da farmácia; valores referidos por receita e número sequencial da receita. Com todos os lotes organizados tira-se a relação resumo de lotes preenchida com os seguintes elementos: nome e código da farmácia; mês e ano da fatura; dados informativos, discriminados por lotes e transcritos dos respetivos verbetes como código, tipo e número sequencial do lote, importâncias totais por lote do PVP, valor pago pelos utentes, valor a pagar pelo estado e remuneração específica da farmácia. Na fatura consta, entre outros dados identificativos, o número de lotes de cada tipo (identificado com código) e o número total de lotes. Os lotes são organizados sequencialmente em volumes e é no topo do primeiro volume que se anexa os documentos referidos (fatura, notas de débito/crédito e relação resumo de lotes) (34). Como a FG aderiu à Faturação Eletrónica de Receituário Médico em vez da fatura envia a guia a fatura eletrónica.

O centro de conferências confirma a recção da documentação e tem até ao dia 25 do mesmo mês para efetuar a conferência do receituário e validar o montante a pagar pelas respetivas ARS. Prescrições não conformes são devolvidas para correção e podem ser refaturadas se corrigidas. Estes erros dão origem a notas de debito ou crédito que são enviadas com a restante documentação mensal (34). Este mesmo montante é prestado à ANF que antecipa o pagamento às farmácias e é posteriormente reembolsada pelo Ministério da Saúde.

O pagamento por parte de outras entidades, como por exemplo as seguradoras, SAMS – Quadros ou CGD, implica o envio de documentação validada diretamente para a ANF até dia 10 do mês seguinte ao da dispensa. O pagamento de complementaridades também é adiantado pela ANF após conferência pelo CCMSNS.

7 – Conclusão

Deste período de estágio curricular na Farmácia Gama, retiro duas grandes aprendizagens.

Por um lado, tive a oportunidade de identificar os passos essenciais ao normal funcionamento de uma farmácia comunitária (nomeadamente a sua organização, seleção dos produtos disponibilizados, aprovisionamento, armazenamento, dispensa e faturação) e perceber que o sucesso dos mesmos depende de uma equipa coordenada e coesa que trabalhe com o objetivo comum de prestar ao utente o melhor serviço.

Por outro lado, tomei consciência que, no seu posto de atendimento, cada um de nós é visto pela comunidade como um profissional de saúde capaz de responder às necessidades e expectativas do utente. É assim uma atividade de extrema responsabilidade que requer de cada profissional o maior rigor técnico e humano, assente numa aprendizagem contínua quer em ações de formação quer com os próprios utentes e as suas queixas.

O trabalho do farmacêutico comunitário revelou-se-me tanto mais útil, quanto melhor:

- ✓ dispensar os medicamentos prescritos, promovendo o uso racional do medicamento;
- ✓ souber escolher e aconselhar os produtos adequados à situação do utente;
- ✓ reconhecer e participar reações adversas à medicação, exercendo o dever de farmacovigilância;
- ✓ estiver atento às necessidades da comunidade e prestar os serviços de saúde necessários.

Encarei este período de estágio como um período de avanços e recuos na confiança com que efetuava os atendimentos, consciente da necessidade de estar devidamente capacitada.

Na farmácia comunitária todos os dias são diferentes porque os utentes trazem novos desafios. Destaco duas situações em que senti verdadeiramente o dever cumprido.

A primeira diz respeito a uma utente que semanalmente se dirigia à farmácia para adquirir zolmitriptano para o tratamento de enxaquecas de frequência “quase diária” e que estava a ser seguida pela sua médica de família. Aconselhei a utente a discutir com a médica a possibilidade de ser encaminhada para a consulta de neurologia no Hospital de Viseu, para abordar as novas opções terapêuticas com anticorpos monoclonais indicados para o tratamento de crises frequentes. A médica concordou e encaminhou a utente.

A segunda ocorreu com um utente que planeava passar duas semanas de férias numa zona do continente africano onde a malária é endémica. Tinha ido à consulta do viajante

no Hospital de São João no Porto e administraram-lhe a vacina da hepatite B. Dirigiu-se à farmácia, com uma requisição prescrita na consulta, e vinha confirmar se era para levar um reforço da vacina. Constatei que estavam prescritos os seguintes medicamentos:

- ✓ Mephaquin lactab 250 mg, 8 comprimidos (a substância ativa é mefloquina)
- ✓ azitromicina 500 mg, 2 comprimidos
- ✓ loperamida 2mg, 10 comprimidos orodispersíveis
- ✓ paracetamol 1g, 18 comprimidos

O utente inicialmente recusou-se a aviar a receita mas, após lhe explicar o propósito profilático e terapêutico dos medicamentos prescritos, em função do destino escolhido para as férias e das doenças endémicas, mudou de atitude e aceitou o esquema posológico e as indicações prestadas:

- ✓ mefloquina (medicamento anti-infeccioso, antiparasitário, antimalárico) com propósito profilático para pessoas que viajam para regiões que apresentam um elevado risco de infeção com géneros de *Plasmodium falciparum* resistentes a outros agentes antipalúdicos. Foi indicada a toma de 1 comprimido por semana, durante 4 semanas com início na semana antes da viagem. Como deve ser tomado regularmente e sempre no mesmo dia da semana, de preferência depois de uma refeição, estipulou-se às segundas-feiras depois do almoço (35).
- ✓ azitromicina (medicamento anti-infeccioso, antibacteriano, macrólido) foi prescrito para toma única dos 2 comprimidos em situação de febre com diarreia (trata-se de um antibiótico indicado para tratamento de infeções do trato respiratório inferior ou superior, infeções da pele e tecidos moles, otite média aguda ou doenças sexualmente transmissíveis não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis* (desde que causadas por microrganismos sensíveis) (36).
- ✓ loperamida (medicamento para o aparelho digestivo, modificador da motilidade intestinal, antidiarreico, obstipante) foi prescrito para situações de diarreia sem febre. Foi indicada a toma inicial de 2 comprimidos, seguida de 1 comprimido após cada dejeção diarreica. Como eram comprimidos orodispersíveis expliquei que se dissolvem na boca e não são para ingerir com água (37).
- ✓ paracetamol (medicamento analgésico, antipirético) foi prescrito para situação de febre sem diarreia, 1 comprimido de 8 em 8 horas. Foi indicado que a posologia usual é de 1 comprimido 2 a 4 vezes por dia com uma dose máxima diária de 4 comprimidos. Foi ainda referido que febre superior a 39°C ou de duração superior a 3 dias necessita de avaliação e tratamento médico (38).

No final do estágio posso concluir que, se antes nunca tinha olhado para a farmácia comunitária como uma opção de trabalho que gostasse de exercer, acabou por se revelar um desafio muito interessante e gratificante. Para tal contribuiu indiscutivelmente toda a equipa da FG que me integrou, orientou, ajudou e ensinou de uma forma exemplar e a quem não posso deixar de agradecer esta oportunidade e a mudança de pensamento!

8 - Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. Disponível em:
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/>
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
3. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao_1500-2004.pdf
4. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219434/Delib_414_CD_2007.pdf/8b1dcoab-2323-4fca-91ec-857a5ec30966
5. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/277-2012-175991>
6. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6_Desp_4742_2014_VF.pdf
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
8. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
9. Deliberação n.º 24/CD/2014 de 26 de Fevereiro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219391/024_CD_2014.pdf/d7eodf7b-c1f4-4ab8-a4cc-765cc215c4bb
10. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa [Internet]. Disponível em:
www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
11. Despacho do Ministério da Saúde n.º 18/91, de 12 de Agosto [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/despacho_18-91.pdf
12. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a

13. Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de dezembro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/deliberacao_1504_2004.pdf
14. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
15. Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de dezembro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao_1497-2004.pdf
16. Deliberação n.º 1985/2015, de 17 de setembro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A3_Delib_1985_2015_VF.pdf
17. Formulário Galénico Português. 2ª ed. 2005.
18. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/aob1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d
19. REGULAMENTO (UE) 2019/6 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 11 de dezembro de 2018 [Internet]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R0006>
20. REGULAMENTO (UE) 2017/745 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 5 de abril de 2017 [Internet]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
21. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/189-2008-452215>
22. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2021. Disponível em:
https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aaoa805.pdf
23. Lei n.º 11/2012, de 08 de março [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/11-2012-542271>
24. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/137-a-2012-668307>
25. Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/390-2019-125781753>
26. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro [Internet]. Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043->

A6_Desp_15700_2012_1ALT.pdf

27. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/224-2015-69879391>
28. SNS, INFARMED, V7 31-03-2023. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
29. Deliberação n.º 093/CD/2019, de 31 de outubro [Internet]. Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1672954/Regulamento+Gestão+de+disponibilidade+do+medicamento/ab33192d-6af1-d5b6-c51c-7bfde8f4c6a2>
30. Despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro [Internet]. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D_Desp_2245_2003_1AltVF.pdf
31. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/97-2018-115006162>
32. VALORMED [Internet]. Disponível em: <https://valormed.pt/>
33. Despacho n.º 5315/2020, de 7 de maio [Internet]. Disponível em:
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/5315-2020-133226623>
34. SPMS. MANUAL DE RELACIONAMENTO DAS FARMÁCIAS COM O CENTRO DE CONTROLO E MONITORIZAÇÃO DO SNS [Internet]. 2022. Disponível em:
<https://ccmsns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/01/Manual-de-Relacionamento-de-Farmácias-v1.32.pdf>
35. RCM Mephaquin Lactab [Internet]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
36. RCM Zithromax [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
37. RCM Imodium rapid [Internet]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
38. RCM Paracetamol [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Anexo I

EXPERIMENTAÇÃO HUMANA

(CÓDIGO DE NUREMBERG – 1947)

1. O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial.

Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomar uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante que eventualmente possam ocorrer devido à participação no experimento.

O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente.

2. O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.
3. O experimento deve ser baseado em resultados de experimentação com animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.
4. O experimento deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários, quer físicos, quer mentais.
5. Não deve ser conduzido nenhum experimento quando existirem razões para acreditar que possa ocorrer morte ou invalidez permanente; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.

6. O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe resolver.
7. Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.
8. O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.
9. O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.
10. O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento provavelmente causará dano, invalidez ou morte para os participantes.

Anexo II

DECLARAÇÃO DE HELSÍNQUIA I

Associação Médica Mundial - 1964

Adotada na 18a. Assembleia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia

(1964).

Introdução

É missão do médico resguardar a saúde do Povo. Seu conhecimento e sua consciência são dedicados ao cumprimento dessa missão. A declaração de Genebra da Associação Médica Mundial estabelece o compromisso do médico com as seguintes palavras: "A Saúde do meu paciente será minha primeira consideração", e o Código Internacional de Ética Médica declara: "Qualquer ato ou notícia, que possa enfraquecer a resistência do seu humano, só pode ser usado em seu benefício". Porque é essencialmente importante que os resultados de experiência de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para incremento do conhecimento científico e para ajudar a humanidade que sofre, a Associação Médica Mundial preparou as seguintes recomendações, como um guia de todo médico que trabalha na pesquisa clínica. É preciso acentuar que os padrões, como apresentados, são somente um guia para os médicos em todo o mundo. Os médicos não são isentos das responsabilidades criminais, civis e éticas de seus próprios países.

No campo da pesquisa clínica, uma diferença fundamental deve ser reconhecida entre a pesquisa clínica, cujo propósito é essencialmente terapêutico para um paciente, e a pesquisa clínica cujo objetivo principal é puramente científico e sem valor terapêutico para a pessoa submetida à pesquisa.

I - Princípios Básicos

1. A pesquisa clínica deve adaptar-se aos princípios morais e científicos que justificam a pesquisa médica e deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais ou em outros fatos cientificamente determinados.
2. A pesquisa clínica deve ser conduzida somente por pessoas cientificamente qualificadas e sob a supervisão de alguém medicamente qualificado.

3. A pesquisa não pode ser legitimamente desenvolvida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente à pessoa exposta.

4. Todo projeto de pesquisa clínica deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos inerentes, em comparação aos benefícios previsíveis para a pessoa exposta ou para outros.

5. Precaução especial deve ser tomada pelo médico ao realizar a pesquisa clínica na qual a personalidade da pessoa exposta é passível de ser alterada pelas drogas ou pelo procedimento experimental.

II - A Pesquisa Clínica Combinada Com o Cuidado Profissional

1. No tratamento da pessoa enferma, o médico deve ser livre para empregar novos métodos terapêuticos, se, em julgamento, eles oferecem esperança de salvar uma vida, restabelecendo a saúde ou aliviando o sofrimento.

Sendo possível, e de acordo com a psicologia do paciente, o médico deve obter o livre consentimento do mesmo, depois de lhe ter sido dada uma explicação completa. Em caso de incapacidade legal, o consentimento deve ser obtido do responsável legal; em caso de incapacidade física, a autorização do responsável legal substitui a do paciente.

2. O médico pode combinar a pesquisa clínica com o cuidado profissional, desde que o objetivo represente a aquisição de uma nova descoberta médica, apenas na extensão em que a pesquisa clínica é justificada pelo seu valor terapêutico para o paciente.

III - A Pesquisa Clínica Não Terapêutica

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa clínica, desenvolvida num ser humano, é dever do médico tornar-se protetor da vida e da saúde do paciente objeto da pesquisa.

2. A natureza, o propósito e o risco da pesquisa clínica devem ser explicados pelo médico ao paciente.

3a. A pesquisa clínica em um ser humano não pode ser empreendida sem seu livre consentimento, depois de totalmente esclarecido; se legalmente incapaz, deve ser obtido o consentimento do responsável legal.

3b. O paciente da pesquisa clínica deve estar em estado mental, físico e legal que o habilite a exercer plenamente seu poder de decisão.

3c. O consentimento, como é norma, deve ser dado por escrito. Entretanto, a responsabilidade da pesquisa clínica é sempre do pesquisador; nunca recai sobre o paciente, mesmo depois de ter sido obtido seu consentimento.

4a. O investigador deve respeitar o direito de cada indivíduo de resguardar sua integridade pessoal, especialmente se o paciente está em relação de dependência do investigador.

4b. Em qualquer momento, no decorrer da pesquisa clínica, o paciente ou seu responsável serão livres para cancelar a autorização de prosseguimento da pesquisa.

O investigador ou a equipe da investigação devem interromper a pesquisa quando, em julgamento pessoal ou de equipe, seja a mesma prejudicial ao indivíduo

Anexo III

Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.

Nervoso/psique.....	<p>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p> <p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p> <p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária.</p> <p>e) Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo.....	<p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Contusões.</p> <p>c) Dores pós-traumáticas.</p> <p>d) Dores reumatismais ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular	<p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico.....	<p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p>a) Síndrome varicoso—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>